



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Trastuzumab-Deruxtecan

Vom 2. Februar 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss .....	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	27
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>33</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	33
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
1.2	Nutzenbewertung .....	33
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35

2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	43
5.1	Stellungnahme der Daiichy Sankyo Deutschland GmbH .....	43
5.2	Stellungnahme der Seagen Germany GmbH.....	88
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	93
5.4	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH .....	102
5.5	Stellungnahme der Medac GmbH .....	108
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	113
5.7	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	116
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie .....	127
5.9	Stellungnahme der DGGG e.V. und der AGO e.V. ....	137
5.10	Stellungnahme des vfa .....	169
5.11	Stellungnahme der DGHO.....	174
D.	Anlagen.....	187
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	187
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	202

## **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. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

Am 11. Juli 2022 hat Trastuzumab-Deruxtecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet (Enhertu als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.02.2023):**

Es handelt sich um eine Anwendungsgebietserweiterung für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Das Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan vom 02.02.2023.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Trastuzumab Emtansin

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen nach Zulassungsstatus der Arzneimittel folgende Wirkstoffe grundsätzlich zur Verfügung: zytotoxische Wirkstoffe wie 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin und HER2-gerichtete Therapie Lapatinib, Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin.

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

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse 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

Richtlinie 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 und findet sich in der, dem pharmazeutischen Unternehmer mit der Niederschrift zugehenden, „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“.

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

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

Unter den oben 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.

Das Behandlungskonzept des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erstlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab) 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. Für die nachfolgende Behandlungslinie wird laut vorliegender Evidenz übereinstimmend das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin (T-DM1) empfohlen.

Trastuzumab Emtansin ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor einzeln oder in Kombination Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Mit Beschluss des G-BA vom 19. Juni 2014 wurde für die Teilpopulation der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab behandelt wurden, festgestellt, dass für den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin vorliegt. Für die Teilpopulation der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Taxanen und Trastuzumab behandelt wurden (ohne Anthrazykline), wie auch für die Teilpopulation der Patientinnen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise nicht erbracht. Der Zusatznutzen gilt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie demnach als nicht belegt. Die der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrundeliegenden Leitlinien stellen im Rahmen ihrer Therapieempfehlung für Trastuzumab Emtansin nicht auf eine notwendige Anthrazyklin-Vorbehandlung ab. Auch das zugelassene Anwendungsgebiet Trastuzumab Emtansin fordert keine Vortherapie mit Anthrazyklinen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Trastuzumab Emtansin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

Für die Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 vorgelegt.

DESTINY-Breast03 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin verglichen wird. Die Studie wird seit August 2018 in 172 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien und Asien) durchgeführt.

In die noch laufende Studie wurden Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium behandelt wurden oder innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren, eingeschlossen.

Die 524 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja vs. nein) und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert.

Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte mit dem Datenschnitt vom 21. Mai 2021 vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt er zudem Ergebnisse des Datenschnitts vom 25. Juli 2022 vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

#### Limitationen der Studie DESTINY-Breast03

Hinsichtlich der Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 haben 60 % der Patientinnen und Patienten bereits  $\geq 2$  systemische Therapien im metastasierten Stadium erhalten, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2-Therapien handelt. Ein Bezug auf die Therapieempfehlungen in Leitlinien bei HER2-positivem Brustkrebs weichen die Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 somit teilweise von den Leitlinienempfehlungen ab. Diese sehen unter anderem eine duale Anti-HER-2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan als die Option der Wahl in der 1. Behandlungslinie vor. In der Studie DESTINY-Breast03 sind nur ca. 60 % der Patientinnen und Patienten mit Pertuzumab vorbehandelt. Ferner waren in der Studie DESTINY-Breast03 knapp 20 % der Patientinnen und Patienten bereits 2-mal oder häufiger mit einer Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium behandelt. Dies entspricht einem späteren Behandlungsstadium in der Abfolge der Anti-HER2-Therapien als jenem, auf dem die vorliegende Fragestellung basiert.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast03 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen  $\geq$  65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt jedoch eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).

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

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

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

Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast03 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Des Weiteren, fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde und keine Angaben vorliegen, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.

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

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan.

Hinsichtlich des Endpunktes Symptome im Armbereich zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan.

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor, da hier deutlich weniger Patientinnen in die Analysen eingegangen sind und der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar ist. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

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

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

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte oder  $\geq 15$  Punkte vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

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

Für die Endpunkte Rollenfunktion und Kognitive Funktion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für die weiteren Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen Skalen lässt sich insgesamt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie DESTINY-Breast03 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die spezifischen Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert (schwere UE), Alaninaminotransferase erhöht (schwere UE), Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE), Nasenbluten (UE) und Pyrexie (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Hinsichtlich der spezifischen UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Übelkeit (schwere UE), Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UE) und Unwohlsein (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UE) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin ein Vorteil feststellen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, liegen Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast03 zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen  $\geq$  65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien resultiert hieraus eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.

In der Kategorie Morbidität liegen bezüglich der Symptomatik Vor- als auch Nachteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt für die Endpunktkategorie Morbidität kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor.

Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

Bei den Nebenwirkungen wird für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere UE ein Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein signifikanter Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen sowohl Vor- als auch Nachteile. Zusammenfassend zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin auf.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. In der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In Bezug auf den Vorteil im Gesamtüberleben besteht aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin bei der Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Trastuzumab-Deruxtecan in einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin verglichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE, wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

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

Hier wurde das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, bewertet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trastuzumab Emtansin bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast03 Ergebnisse im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Aufgrund einer Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, die sich in Subgruppenanalysen zeigt ( $\geq 65$  Jahre;  $< 65$  Jahre), in Verbindung mit zusätzlichen Limitationen der Studie hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt eine Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.

Hinsichtlich der Morbidität und der Lebensqualität liegt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor.

Für die Endpunkte SUE und schwere UE wird ein Vorteil festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen sowohl Vor- als auch Nachteile. Insgesamt zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan.

Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter besteht eine Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.

Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird insgesamt ein Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet. In der Gesamtbetrachtung wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin festgestellt.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch hinsichtlich der Anteilswerte zur Stadienverteilung, der Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, der Unklarheit der Übertragbarkeit einer nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom und der Anteilswerte für den Erhalt einer Zweitlinientherapie, mit Unsicherheiten behaftet sind.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. November 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf)

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

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

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

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

### Behandlungsdauer:

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

<sup>2</sup> 4 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	5,4 mg/kg = 370,98 mg	370,98 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab Emtansin	3,6 mg/kg = 247,32 mg	247,32 mg	1 x 100 mg + 1 x 160 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 160 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	1	2 405,72 €	1,77 €	229,89 €	2 174,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab Emtansin 100 mg	1	1 939,44 €	1,77 €	184,24 €	1 753,43 €
Trastuzumab Emtansin 160 mg	1	3 068,55 €	1,77 €	294,78 €	2 772,00 €

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juli 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des

Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 und 19. Dezember 2022 vom wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Januar 2023 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Januar 2023 17. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

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

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

**Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)**

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 14.03.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „inoperabler oder metastasierter HER2-positiver Brustkrebs, nach mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Trastuzumab-Deruxtecan**

Beschluss vom: 2. Februar 2023

In Kraft getreten am: 2. Februar 2023

BAnz AT 14.03.2023 B4

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2022):**

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

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

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

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Trastuzumab Emtansin

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Trastuzumab Emtansin:**

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>**

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-80) und dem Addendum (A22-126) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Vorteile bei Symptomen im Armbereich, Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö. Insgesamt kein relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Vorteile bei der Rollenfunktion und kognitiven Funktion, Nachteile bei dem Körperbild. Insgesamt kein relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4).
<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 DESTINY-Breast03: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Datenschnitt vom 25. Juli 2022

#### Mortalität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	261	n. e. [40,5; n. b.] 72 (27,6)	263	n. e. [34,0; n. b.] 97 (36,9)	0,64 [0,47; 0,87]; 0,004
<b>Effektmodifikation durch das Merkmal Alter</b>					
< 65 Jahre	212	n. e. [40,5; n. b.] 55 (25,9)	206	37,7 [30,7; n. b.] 81 (39,3)	0,54 [0,39; 0,77] <0,001
≥ 65 Jahre	49	n. e. [26,3; n. b.] 17 (34,7)	57	n. e. 16 (28,1)	1,29 [0,65; 2,56] 0,463

Interaktion:	0,026
--------------	-------

### Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
	261	28,8 [22,4; 37,9] 117 (44,8)	263	6,8 [5,6; 8,2] 171 (62,4)	0,33 [0,26; 0,43]; < 0,000001 AD = 22 Monate
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)</b>					
Fatigue	261	5,6 [3,0; 9,9] 162 (62,1)	263	3,6 [2,8; 5,5] 157 (59,7)	0,83 [0,67; 1,04]; 0,103
Übelkeit und Erbrechen	261	2,8 [1,6; 3,0] 196 (75,1)	263	9,7 [8,3; 13,9] 118 (44,9)	1,99 [1,58; 2,51]; < 0,001 AD = 6,9 Monate
Schmerzen	261	8,5 [5,6; 14,5] 153 (58,6)	263	6,9 [5,3; 9,8] 138 (52,5)	0,88 [0,70; 1,12]; 0,297
Dyspnoe	261	23,3 [16,6; n. b.] 116 (44,4)	263	15,2 [11,7; 31,8] 103 (39,2)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,237
Schlaflosigkeit	261	19,4 [10,7; n. b.] 129 (49,4)	263	12,7 [7,2; n. b.] 115 (43,7)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,367
Appetitverlust	261	4,2 [2,9; 5,6] 166 (63,6)	263	10,3 [6,6; 20,5] 119 (45,2)	1,41 [1,11; 1,79]; 0,006 AD = 6,1 Monate
Verstopfung	261	5,6 [4,2; 8,3] 160 (61,3)	263	8,5 [5,7; 12,9] 125 (47,5)	1,24 [0,98; 1,57]; 0,077
Diarrhö	261	27,6 [17,1; n. b.] 116 (44,4)	263	n. e. [22,4; n. b.] 67 (25,5)	1,69 [1,24; 2,29]; < 0,001
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)</b>					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	261	5,7 [4,3; 11,0] 153 (58,6)	263	11,7 [8,3; 17,0] 115 (43,7)	1,23 [0,96; 1,58]; 0,094
Symptome im Brustbereich	261	n. e. [36,8; n. b.] 67 (25,7)	263	30,9 [27,9; n. b.] 58 (22,1)	0,84 [0,59; 1,20]; 0,340
Symptome im Armbereich	261	10,3 [7,7; 16,7] 147 (56,3)	263	5,6 [4,2; 9,0] 139 (52,9)	0,78 [0,62; 0,99]; 0,037 AD = 4,7 Monate
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)</b>					
	261	31,5 [21,7; n. b.] 103 (39,5)	263	15,2 [12,0; n. b.] 96 (36,5)	0,79 [0,59; 1,05]; 0,105

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>
--

globaler Gesundheitsstatus	261	6,9 [4,4; 10,4] 157 (60,2)	263	7,2 [5,7; 10,3] 137 (52,1)	1,00 [0,80; 1,27]; 0,993
körperliche Funktion	261	22,0 [14,5; 31,5] 122 (46,7)	263	17,2 [8,3; n. b.] 105 (39,9)	0,91 [0,70; 1,19]; 0,487
Rollenfunktion	261	11,6 [6,2; 21,7] 144 (55,2)	263	6,3 [4,7; 8,9] 142 (54,0)	0,75 [0,59; 0,96]; 0,019 AD = 5,3 Monate
emotionale Funktion	261	18,5 [13,0; 24,9] 127 (48,7)	263	11,1 [8,4; 15,2] 112 (42,6)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,064
kognitive Funktion	261	10,3 [8,6; 14,8] 152 (58,2)	263	8,3 [4,8; 10,3] 136 (51,7)	0,78 [0,62; 1,00]; 0,045 AD = 2 Monate
soziale Funktion	261	7,3 [5,6; 11,8] 156 (59,8)	263	8,4 [5,8; 11,7] 132 (50,2)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,893
<b>EORTC QLQ-BR23 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>					
Körperbild	261	16,6 [10,7; 32,2] 127 (48,7)	263	31,2 [13,6; n. b.] 83 (31,6)	1,34 [1,01; 1,78]; 0,040 AD = 14,6 Monate
sexuelle Aktivität	261	n. e. 62 (23,8)	263	n. e. 57 (21,7)	0,93 [0,65; 1,34]; 0,717
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
Zukunftsperspektive	261	32,5 [28,6; n. b.] 97 (37,2)	263	n. e. [21,2; n. b.] 74 (28,1)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,917

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup></b>					
	257	0,1 [n. b.] 256 (99,6)	261	0,2 [0,1; 0,2] 249 (95,4)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>e</sup></b>					
	257	n. e. 65 (25,3)	261	27,4 [22,7; n. b.] 58 (22,2)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,024
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) <sup>e</sup></b>					
	257	11,0 [7,0; 16,6] 145 (56,4)	261	8,0 [4,2; 13,1] 135 (51,7)	0,77 [0,61; 0,98]; 0,040 AD = 3 Monate

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>e</sup>					
	257	n. e. [38,2; n. b.] 55 (21,4)	261	n. e. 24 (9,2)	1,19 [0,73; 1,94]; 0,493
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)	257	k. A. 0 (0)	261	k. A. 0 (0)	–
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)	257	n. e. 20 (7,8)	261	n. e. 52 (19,9)	0,32 [0,19; 0,54]; < 0,001
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	257	0,1 [0,1; 0,1] 239 (93,0)	261	2,8 [1,4; 6,5] 152 (58,2)	2,87 [2,33; 3,54]; < 0,001 AD = 2,7 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	257	6,0 [2,9; 14,3] 155 (60,3)	261	15,1 [12,5; n. b.] 77 (29,5)	2,07 [1,57; 2,72]; < 0,001 AD = 9,1 Monate
Nasenbluten (PT, UEs)	257	n. e. 35 (13,6)	261	n. e. [21,8; n. b.] 46 (17,6)	0,42 [0,26; 0,66]; < 0,001
Pyrexie (PT, UEs)	257	n. e. 39 (15,2)	261	n. e. [28,4; n. b.] 42 (16,1)	0,46 [0,29; 0,74]; < 0,001
Unwohlsein (PT, UEs)	257	n. e. 30 (11,7)	261	n. e. 9 (3,4)	2,99 [1,41; 6,34]; 0,003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	257	n. e. 31 (12,1)	261	n. e. 5 (1,9)	4,23 [1,63; 11,03]; 0,001
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	257	n. e. 41 (16,0)	261	n. e. 8 (3,1)	3,90 [1,82; 8,39]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	257	n. e. 16 (6,2)	261	n. e. 2 (0,8)	5,48 [1,25; 24,02]; 0,011
Alaninamino-transferase erhöht (PT, schwere UEs)	257	n. e. 4 (1,6)	261	n. e. 12 (4,6)	0,31 [0,10; 0,96]; 0,031
Aspartatamino-transferase erhöht (PT, schwere UEs)	257	n. e. 2 (0,8)	261	n. e. 14 (5,4)	0,12 [0,03; 0,55]; 0,001
Ermüdung (PT, schwere UEs)	257	n. e. 15 (5,8)	261	n. e. 2 (0,8)	5,28 [1,19; 23,48]; 0,015
Übelkeit (PT, schwere UEs)	257	n. e. 18 (7,0)	261	n. e. 1 (0,4)	17,02 [2,27; 127,73]; < 0,001

<sup>a</sup> Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen

<sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; PFS gemäß BICR

<sup>d</sup> Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt drastisch sinkender Anteil in der Auswertung

<sup>e</sup> Der pharmazeutische Unternehmer legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor

Verwendete Abkürzungen:

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

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

ca. 3370–3750 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. November 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf)

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	151 314,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab Emtansin	78 742,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €
Trastuzumab Emtansin	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



# Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 14. März 2023  
BAnz AT 14.03.2023 B4  
Seite 1 von 6

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Trastuzumab-Deruxtecan**  
**(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)**

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 01.03.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „inoperabler oder metastasierter HER2-positiver Brustkrebs, nach mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Trastuzumab-Deruxtecan**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2022):

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

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

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

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Trastuzumab Emtansin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Trastuzumab Emtansin:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Vorteile bei Symptomen im Armbereich, Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö. Insgesamt kein relevanter Unterschied.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-80), und dem Addendum (A22-126), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	++	Vorteile bei der Rollenfunktion und kognitiven Funktion, Nachteile bei dem Körperbild. Insgesamt kein relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	†	Vorteile in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4).

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

Studie DESTINY-Breast03: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Datenschnitt vom 25. Juli 2022

Mortalität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>†</sup>

Gesamtüberleben

	261	n. e. [40,5; n. b.] 72 (27,6)	263	n. e. [34,0; n. b.] 97 (36,9)	0,64 [0,47; 0,87]; 0,004
--	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	-----------------------------

Effektmodifikation durch das Merkmal Alter

< 65 Jahre	212	n. e. [40,5; n. b.] 55 (25,9)	206	37,7 [30,7; n. b.] 81 (39,3)	0,54 [0,39; 0,77]; < 0,001
≥ 65 Jahre	49	n. e. [26,3; n. b.] 17 (34,7)	57	n. e. 16 (28,1)	1,29 [0,65; 2,56]; 0,463
Interaktion:					0,026

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>‡</sup>

	261	28,8 [22,4; 37,9] 117 (44,8)	263	6,8 [5,6; 8,2] 171 (62,4)	0,33 [0,26; 0,43]; < 0,000001 AD = 22 Monate
--	-----	---------------------------------	-----	------------------------------	--

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)

Fatigue	261	5,6 [3,0; 9,9] 162 (62,1)	263	3,6 [2,8; 5,5] 157 (59,7)	0,83 [0,67; 1,04]; 0,103
Übelkeit und Erbrechen	261	2,8 [1,6; 3,0] 196 (75,1)	263	9,7 [8,3; 13,9] 118 (44,9)	1,99 [1,58; 2,51]; < 0,001 AD = 6,9 Monate
Schmerzen	261	8,5 [5,6; 14,5] 153 (58,6)	263	6,9 [5,3; 9,8] 138 (52,5)	0,88 [0,70; 1,12]; 0,297
Dyspnoe	261	23,3 [16,6; n. b.] 116 (44,4)	263	15,2 [11,7; 31,8] 103 (39,2)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,237
Schlaflosigkeit	261	19,4 [10,7; n. b.] 129 (49,4)	263	12,7 [7,2; n. b.] 115 (43,7)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,367



Appetitverlust	261	4,2 [2,9; 5,6] 166 (63,6)	263	10,3 [6,6; 20,5] 119 (45,2)	1,41 [1,11; 1,79]; 0,006 AD = 6,1 Monate
Verstopfung	261	5,6 [4,2; 8,3] 160 (61,3)	263	8,5 [5,7; 12,9] 125 (47,5)	1,24 [0,98; 1,57]; 0,077
Diarrhö	261	27,6 [17,1; n. b.] 116 (44,4)	263	n. e. [22,4; n. b.] 67 (25,5)	1,69 [1,24; 2,29]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	261	5,7 [4,3; 11,0] 153 (58,6)	263	11,7 [8,3; 17,0] 115 (43,7)	1,23 [0,96; 1,58]; 0,094
Symptome im Brustbereich	261	n. e. [36,8; n. b.] 67 (25,7)	263	30,9 [27,9; n. b.] 58 (22,1)	0,84 [0,59; 1,20]; 0,340
Symptome im Armbereich	261	10,3 [7,7; 16,7] 147 (56,3)	263	5,6 [4,2; 9,0] 139 (52,9)	0,78 [0,62; 0,99]; 0,037 AD = 4,7 Monate
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)					
	261	31,5 [21,7; n. b.] 103 (39,5)	263	15,2 [12,0; n. b.] 96 (36,5)	0,79 [0,59; 1,05]; 0,105
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
globaler Gesundheitsstatus	261	6,9 [4,4; 10,4] 157 (60,2)	263	7,2 [5,7; 10,3] 137 (52,1)	1,00 [0,80; 1,27]; 0,993
körperliche Funktion	261	22,0 [14,5; 31,5] 122 (46,7)	263	17,2 [8,3; n. b.] 105 (39,9)	0,91 [0,70; 1,19]; 0,487
Rollenfunktion	261	11,6 [6,2; 21,7] 144 (55,2)	263	6,3 [4,7; 8,9] 142 (54,0)	0,75 [0,59; 0,96]; 0,019 AD = 5,3 Monate
emotionale Funktion	261	18,5 [13,0; 24,9] 127 (48,7)	263	11,1 [8,4; 15,2] 112 (42,6)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,064
kognitive Funktion	261	10,3 [8,6; 14,8] 152 (58,2)	263	8,3 [4,8; 10,3] 136 (51,7)	0,78 [0,62; 1,00]; 0,045 AD = 2 Monate
soziale Funktion	261	7,3 [5,6; 11,8] 156 (59,8)	263	8,4 [5,8; 11,7] 132 (50,2)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,893
EORTC QLQ-BR23 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
Körperbild	261	16,6 [10,7; 32,2] 127 (48,7)	263	31,2 [13,6; n. b.] 83 (31,6)	1,34 [1,01; 1,78]; 0,040 AD = 14,6 Monate
sexuelle Aktivität	261	n. e. 62 (23,8)	263	n. e. 57 (21,7)	0,93 [0,65; 1,34]; 0,717
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
Zukunftsperspektive	261	32,5 [28,6; n. b.] 97 (37,2)	263	n. e. [21,2; n. b.] 74 (28,1)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,917



### Nebenwirkungen

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>o</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>p</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>e</sup></b>					
	257	0,1 [n. b.] 256 (99,6)	261	0,2 [0,1; 0,2] 249 (95,4)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>e</sup></b>					
	257	n. e. 65 (25,3)	261	27,4 [22,7; n. b.] 58 (22,2)	0,65 [0,45; 0,95]; 0,024
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>e</sup></b>					
	257	11,0 [7,0; 16,6] 145 (56,4)	261	8,0 [4,2; 13,1] 135 (51,7)	0,77 [0,61; 0,98]; 0,040 AD = 3 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>e</sup></b>					
	257	n. e. [38,2; n. b.] 55 (21,4)	261	n. e. 24 (9,2)	1,19 [0,73; 1,94]; 0,493
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)	257	k. A. 0 (0)	261	k. A. 0 (0)	–
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)	257	n. e. 20 (7,8)	261	n. e. 52 (19,9)	0,32 [0,19; 0,54]; < 0,001
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	257	0,1 [0,1; 0,1] 239 (93,0)	261	2,8 [1,4; 6,5] 152 (58,2)	2,87 [2,33; 3,54]; < 0,001 AD = 2,7 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	257	6,0 [2,9; 14,3] 155 (60,3)	261	15,1 [12,5; n. b.] 77 (29,5)	2,07 [1,57; 2,72]; < 0,001 AD = 9,1 Monate
Nasenbluten (PT, UEs)	257	n. e. 35 (13,6)	261	n. e. [21,8; n. b.] 46 (17,6)	0,42 [0,26; 0,66]; < 0,001
Pyrexie (PT, UEs)	257	n. e. 39 (15,2)	261	n. e. [28,4; n. b.] 42 (16,1)	0,46 [0,29; 0,74]; < 0,001
Unwohlsein (PT, UEs)	257	n. e. 30 (11,7)	261	n. e. 9 (3,4)	2,99 [1,41; 6,34]; 0,003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	257	n. e. 31 (12,1)	261	n. e. 5 (1,9)	4,23 [1,63; 11,03]; 0,001
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	257	n. e. 41 (16,0)	261	n. e. 8 (3,1)	3,90 [1,82; 8,39]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)	257	n. e. 16 (6,2)	261	n. e. 2 (0,8)	5,48 [1,25; 24,02]; 0,011
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	257	n. e. 4 (1,6)	261	n. e. 12 (4,6)	0,31 [0,10; 0,96]; 0,031
Aspartataminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	257	n. e. 2 (0,8)	261	n. e. 14 (5,4)	0,12 [0,03; 0,55]; 0,001



Ermüdung (PT, schwere UEs)	257	n. e. 15 (5,8)	261	n. e. 2 (0,8)	5,28 [1,19; 23,48]; 0,015
Übelkeit (PT, schwere UEs)	257	n. e. 18 (7,0)	261	n. e. 1 (0,4)	17,02 [2,27; 127,73]; < 0,001

- a Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; PFS gemäß BICR
- d Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt drastisch sinkender Anteil in der Auswertung
- e Der pharmazeutische Unternehmer legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor

Verwendete Abkürzungen:

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

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

ca. 3 370 bis 3 750 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. November 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf)

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	151 314,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab Emtansin	78 742,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €
Trastuzumab Emtansin	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €



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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, eingesetzt werden können: Erwachsene mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden

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

### II.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

#### **1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **1.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

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

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836)

### Modul 1

(PDF 588,31 kB)

### Modul 2

(PDF 398,14 kB)

### Modul 3

(PDF 1,25 MB)

### Modul 4A

(PDF 25,03 MB)

### Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 6,35 MB)

### Modul 4A Anhang 4-H

(PDF 12,83 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,53 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/864/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) - (Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu)

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

### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einem anti-HER2-basierten Regimen behandelt wurden**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab Deruxtecan:

- Trastuzumab Emtansin

Stand der Information: Juli 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es 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 01.11.2022 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,16 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
  - Mündliche Anhörung: 19.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 09.12.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

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

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trastuzumab Deruxtecan - 2022-08-01-D-836*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 19.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 09.12.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) - (  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19. Dezember 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.11.2022
Seagen Germany GmbH	17.11.2022
Roche Pharma AG	21.11.2022
Gilead Sciences GmbH	22.11.2022
Medac GmbH	22.11.2022
MSD Sharpe & Dohme GmbH	22.11.2022
AstraZeneca GmbH	22.11.2022
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	17.11.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	18.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
DGHO	23.11.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</b>						
Herr Dr. Ratsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr PD Dr. Hess	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Seagen Germany GmbH</b>						
Frau Briswalter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Rancea	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Frau Dr. Benzinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Wecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Herr Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Medac GmbH</b>						

Frau Posnanski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Johannes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharpe & Dohme GmbH						
Frau Truong						
Frau Dr. Gerstner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Frau Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Couybes-Tilz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)						
Herr Prof. Dr. Schmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 22.11.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Trastuzumab-Deruxtecan/Enhertu >>
Stellungnahme von	<< Daiichi Sankyo Deutschland GmbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Weiterem Daiichi Sankyo genannt) Stellung zur Nutzenbewertung mit der Auftragsnummer A22-80 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. Patient*innen mit HER2 positivem, metastasiertem Brustkrebs befinden sich in der zweiten Therapielinie in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Metastasierung ist eine Heilung nicht mehr möglich.</p> <p>Die Patient*innen sind nach der Metastasierung bereits mit einer spezifischen Anti-HER2-Therapie behandelt worden und haben trotzdem einen Progress erlitten. Das Behandlungsziel ist daher die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und die Verringerung der Tumorlast, dadurch die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Beibehaltung der Lebensqualität der Patient*innen. Diese Ziele werden durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erreicht, wie der direkte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Trastuzumab Emtansin in der Studie DESTINY-Breast03 gezeigt hat. Für Trastuzumab-Deruxtecan ergibt sich basierend auf den Studienergebnissen der Studie DESTINY-Breast03 ein <b>Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen</b> im gesamten Anwendungsgebiet gegenüber der zVT Trastuzumab Emtansin.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zum Verfahren gehörige Nutzenbewertung A22-80 des IQWiG wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 1. November 2022 auf seiner Website veröffentlicht. Die Stellungnahme von Daiichi Sankyo adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan durch den 2. Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast03</li></ol> <p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 sind vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</li><li>2. Die Aufteilung der Patientenpopulation mit einem Überlebensvorteil entlang einer kalendarischen Altersgrenze ist sachlich nicht gerechtfertigt</li><li>3. Sowohl das Progressionsfreie Überleben als auch das Tumoransprechen sind unmittelbar patientenrelevant</li><li>4. Bei den patientenberichteten Endpunkten (Morbidität: Gesundheitszustand / EQ-5D VAS; Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23; Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) sind alle vorliegenden Daten und somit die <i>bestätigte</i> Verschlechterung supportiv für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen</li></ol>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Der Zusatznutzen für den Endpunkt "Kognitive Funktion" (EORTC QLQ-C30; Gesundheitsbezogene Lebensqualität) besteht uneingeschränkt für alle Patient*innen. Trastuzumab-Deruxtecan zeigt einen geringen Zusatznutzen bei zentralen Endpunkten der Sicherheit und ist insgesamt gut verträglich</p> <p>6. Epidemiologie / Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Eine Unterteilung der Gesamtpopulation nach der Subgruppenkategorie "Alter" ist nicht sachgerecht</p> <p><b>1. Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan durch den 2. Datenschnitt der DB-03</b></p> <p>Die Studie DESTINY-Breast03 wurde vom IQWiG als geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet.</p> <p>Seit dem 25.Juni 2022 steht ein neuer Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast03 zur Verfügung, bei dem alle primären und sekundären Endpunkte mit hoher Datenreife erreicht wurden. Dieser Datenschnitt ist als Anhang in Form eines Moduls 4 dieser Stellungnahme beigefügt.</p> <p>Der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben (OS) durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zVT Trastuzumab Emtansin wurde im neuen Datenschnitt (HR = 0,6372; 95%-KI [0,4688; 0,8663]; p = 0,0037) (Tabelle 1) konsistent gegenüber dem ersten Datenschnitt bestätigt (HR = 0,5546; 95%-KI [0,3587; 0,8576]; p = 0,007172) und unterstreicht den mindestens beträchtlichen Zusatznutzen der Therapie</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Breast03 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin verglichen wird. Die Studie wird seit August 2018 in 172 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien und Asien) durchgeführt.</p> <p>In die noch laufende Studie wurden Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium behandelt wurden oder</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs in einem bereits palliativen Stadium der Erkrankung.</p> <p>Auch für das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde im zweiten Datenschnitt (HR = 0,3343; 95 %-KI [0,2619; 0,4269]; p &lt; 0,000001) das Ergebnis des ersten Datenschnitts umfassend bestätigt (HR = 0,2840; 95 %-KI [0,2165; 0,3727] p &lt; 0,000001).</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechen (ORR) und Dauer des Ansprechens (DoR) aus RCT DESTINY Breast03 (Datenschnitt 25. Juli 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)</i></p>		<p>innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren, eingeschlossen.</p> <p>Die 524 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja vs. nein) und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert.</p> <p>Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte mit dem Datenschnitt vom 21. Mai 2021 vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt er zudem Ergebnisse des Datenschnitts vom 25. Juli 2022 vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.</p>		
Studie DESTINY- Breast03	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
<b>Gesamt- überleben (OS) <sup>a</sup></b>	Median (Monate) [95 %- KI] n.b. [40,5; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] n.b. [34,0; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,6372 [0,4688; 0,8663] p-Wert: 0,0037	<b>Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<b>Progression s-freies Überleben (PFS) <sup>a,b</sup></b>	Median (Monate) [95 %- KI] 28,8 [22,4; 37,9]	Median (Monate) [95 %-KI] 6,8 [5,6; 8,2]	HR [95 %-KI] 0,3343 [0,2619; 0,4269] p-Wert: < 0,0001	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
Tumoransprechen <sup>b</sup>				
Gesamt- ansprechrat e (ORR) <sup>c</sup>	n (%) 205 (78,5)	n (%) 92 (35,0)	OR [95 %-KI] 6,80 [4,61; 10,04] RR [95 %-KI] 2,25 [1,88; 2,68] ARR [95 %-KI] 0,435 [0,3556; 0,5156]	<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <sup>e</sup></b>

			p-Wert: < 0,0001	
Dauer des Ansprechens (DoR) <sup>d</sup>	Median (Monate) [95 %-KI] 36,6 [22,4; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] 23,8 [12,6; 34,7]	HR [95 %-KI] 0,6234 [0,4262; 0,9120] p-Wert: 0,0144	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>b: PFS sowie alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen wurde gemäß BICR beurteilt.</p> <p>c: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodells. RR berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ARR abgeleitet von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. p-Wert berechnet anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>d: HR berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>e: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Kehrwerte der entsprechenden Schwellenwerte der methodischen Vorgaben des IQWiG verwendet.</p> <p>Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; ARR: Absolute Risikoreduktion; BICR: engl. blinded independent central review; DoR: engl. duration of response, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko, STD: Standardabweichung; T-DM1: Trastuzumab Emtansin; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan.</p>				
<p>Basierend auf diesen Ergebnissen wird für das Gesamtüberleben (OS) ein mindestens beträchtlicher und für das Tumoransprechen sowie das progressionsfreie Überleben ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund der nachhaltigen und bisher noch nie erreichten Verbesserung der Lebenssituation der Patient*innen. Im zweiten Datenschnitt haben sich Datenreife und -robustheit stark erhöht, wie die stark gestiegene mediane Gesamtbeobachtungsdauer zeigt: Für Trastuzumab-Deruxtecan von 16,2 Monaten auf 28,4 Monate und für Trastuzumab Emtansin von 15,3 auf 26,5 Monate. Insgesamt liegt eine hohe Datenreife vor, die eine</p>				

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abschließende Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd basierend auf dem 2. Datenschnitt des Studie DB-03 erlaubt.</p> <p>Die Verringerung der Tumorlast und das längere Überleben spiegeln sich auch in der Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität wider, auf die genauer in den spezifischen Anmerkungen eingegangen wird (siehe Abschnitt 4 bei spezifischen Anmerkungen).</p> <p>In der Sicherheit zeigte sich im zweiten Datenschnitt eine Verbesserung gegenüber der zVT (siehe Tabelle 2). In den für die Patient*innen besonders relevanten schweren UE und schwerwiegenden UE zeigt sich ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan, weil deren erstmaliges Auftreten im Beobachtungszeitraum signifikant herausgezögert oder vermieden werden konnte (Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>): HR=0,7704; 95%-KI [0,6057; 0,9799]; Schwerwiegende UE: HR=0,6547; 95%-KI [0,4519; 0,9486]). Im ersten Datenschnitt war dieser Vorteil nur numerisch, aber nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich jetzt im zweiten Datenschnitt gegenüber dem ersten Datenschnitt eine Verstärkung des Vorteils von Trastuzumab-Deruxtecan bezüglich schwerer und schwerwiegender UE (siehe Abschnitt 6 im speziellen Teil) und damit auch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.</p>	

Tabelle 2: Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse der Studie DESTINY-Breast03 (DCO 25. Jul. 2022) – (SAS).

Studie DESTINY- Breast03	T-DXd (N = 257)		T-DM1 (N = 261)		Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1
	Ereignis	n (%)	Median <sup>a</sup> (Monate) [95 %-KI]	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	256 (99,6)	0,1 [n.b.; n.b.]	249 (95,4)	0,2 [0,1; 0,2]	1,5090 [1,2594; 1,8081] < 0,0001
Schwerwiegende UE	65 (25,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	58 (22,2)	27,4. [22,7; n.b.]	0,6547 [0,4519; 0,9486] 0,0238
UE, die zum Therapieabbruch führten	55 (21,4)	n.b. [38,2.; n.b.]	24 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1888 [0,7268; 1,9445] 0,4928
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	145 (56,4)	11,0 [7,0; 16,6]	135 (51,7)	8,0 [4,2; 13,1]	0,7704 [0,6057; 0,9799] 0,0400
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	256 (99,6)	0,1 [n.b.; n.b.]	246 (94,3)	0,2 [0,1; 0,2]	1,5721 [1,3104; 1,8859] < 0,0001
<p>Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 25.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.</p> <p>a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.</p> <p>b: Das Hazard Ratio basiert auf einem, entsprechend den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung stratifiziertem Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung als einziger kategorischer Variable. Ein Hazard Ratio &lt; 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.</p> <p>c: p-Wert basierend auf dem stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; T-DM1: Trastuzumab Emtansin; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan.</p>					

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt wurden damit für alle Endpunkte der Wirksamkeit und Sicherheit die Ergebnisse des ersten Datenschnittes konsistent bestätigt.</p> <p>In der Gesamtschau bestätigen und verstärken die Ergebnisse des 2. Datenschnittes der Studie DESTINY-Breast03 - insbesondere unter der Berücksichtigung der Verbesserungen in der Kategorie Sicherheit, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet ein <b>Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT Trastuzumab Emtansin für die gesamte Zielpopulation vorliegt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.24	<p>1. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 sind vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u>  <i>„Aus den oben beschriebenen Aspekten resultieren Unsicherheiten in Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgung, die bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 berücksichtigt werden“</i></p> <p>Dazu werden vom IQWiG drei Gründe angeführt</p> <p>A: <i>„Laut Leitlinien ist eine duale Blockade aus Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan als die Option der Wahl in der 1. Behandlungslinie für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom anzusehen. Allerdings wurden in der Studie DESTINY-Breast03 nur ca. 60 % der Patientinnen und Patienten mit Pertuzumab vorbehandelt.“</i></p> <p>B: <i>„Zudem wurden die Patientinnen und Patienten der Studie im metastasierendem Stadium wesentlich umfangreicher mit systemischen Therapien vorbehandelt als in den Leitlinien empfohlen. 60 % der Patientinnen und Patienten haben bereits ≥ 2 systemische</i></p>	<p><u>Limitationen der Studie DESTINY-Breast03</u>  Hinsichtlich der Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 haben 60 % der Patientinnen und Patienten bereits ≥ 2 systemische Therapien im metastasierten Stadium erhalten, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2-Therapien handelt. Ein Bezug auf die Therapieempfehlungen in Leitlinien bei HER2-positivem Brustkrebs weichen die Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 somit teilweise von den Leitlinienempfehlungen ab. Diese sehen unter anderem eine duale Anti-HER-2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan als die Option der Wahl in der 1. Behandlungslinie vor. In der Studie DESTINY-Breast03 sind nur ca. 60 % der Patientinnen und Patienten mit Pertuzumab vorbehandelt. Ferner waren in der Studie DESTINY-Breast03 knapp 20 % der Patientinnen und Patienten bereits 2-mal oder häufiger mit einer Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium behandelt. Dies entspricht einem späteren Behandlungsstadium in der Abfolge der Anti-HER2-Therapien als jenem, auf dem die vorliegende Fragestellung basiert.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Therapien im metastasierenden Stadium erhalten, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2- Therapien handelt.</i></p> <p><i>[...] Durch die erfolgte umfangreiche Vorbehandlung kann aber angenommen werden, dass sich die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits in einem späteren Krankheitsstadium befinden, als es für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung in der deutschen Versorgung zu erwarten ist.“</i></p> <p><i>C: „Darüber hinaus ist unklar, ob die umfangreiche Vorbehandlung Auswirkung auf die Wirksamkeit wie auch die Nebenwirkungen der jeweiligen verabreichten Studienmedikationen hat.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Daiichi Sankyo kann die Unsicherheiten des IQWiG nicht nachvollziehen. Die Studie DESTINY-Breast03 wurde als Zweitlinienstudie für einen direkten Vergleich mit dem Standard of Care der zweiten Therapielinie Trastuzumab Emtansin geplant und durchgeführt und hat deutlich den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 haben international und national einstimmig zu einer klaren Empfehlung des Einsatzes von Trastuzumab-Deruxtecan</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der zweiten Therapielinie des metastasierten Brustkrebs geführt (1-4).</p> <p>Stärker vorbehandelte Patienten ab der 3. Therapielinie des metastasierten Brustkrebs wurden in den Studien DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 untersucht (siehe Verfahren D-837). Es wurden in der Studie DESTINY-Breast03 zu über 80 % Patient*innen eingeschlossen, die nach ihrer Metastasierung mit nur einer HER2-Vorthherapie behandelt worden sind. Dies zeigt eindeutig, dass diese Patient*innen, auch nach deutschen Leitlinien, in der zweiten Therapielinie des metastasierten Brustkrebs sind. Als solches wurden die Ergebnisse der Studie bereits in internationalen und nationalen Fachjournalen und von Zulassungsbehörden positiv bewertet (5-10) und zwar komplementär zu den Daten und der Zulassung in der dritten Therapielinie des metastasierten Brustkrebs, zu der ebenfalls ein Dossier eingereicht wurde (Verfahren D-837). Das IQWiG bestätigt, dass die Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist (IQWiG-Nutzenbewertung, Seite I.9: „Da jedoch mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Fragestellung abbilden, kann die Gesamtpopulation für die Bewertung herangezogen werden.“)</p> <p>Daiichi-Sankyo ist der Ansicht, dass eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben und eine Herabstufung der Aussagesicherheit nicht angemessen ist.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies begründet sich bezugnehmend auf die Ausführungen des IQWiG wie folgt:</p> <p>Zu A: Vorbehandlung mit Pertuzumab</p> <p>Es ist richtig, das in der aktuell gültigen Fassung der S-3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad B empfohlen wird: „Bei einem metastasierten HER2 positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.“ Internationale Leitlinien geben dazu ein differenzierteres Bild (3).</p> <p>Sieht man sich demgegenüber die Behandlungsrealität der letzten Jahre an, ergibt sich folgendes Bild:</p> <p>In einer aktuellen Auswertung des Registers OPAL erhielten (11, 12) 59,7 % der Patient*innen in der ersten Linie die duale Blockade aus Trastuzumab und Pertuzumab, dies deckt sich mit einer Erhebung des Marktforschungsinstituts IPSOS von 2022, in der 61,3 % der Patienten der Erstlinie des metastasierten Mammakarzinoms mit Pertuzumab vorbehandelt werden (13). In der Qualitätsinitiative der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), dem QS Mamma, wurden im Jahre 2021 75,5 % der Patient*innen innen mit metastasiertem Her2-positivem mit der dualen Blockade vorbehandelt (14, 15). Dies zeigt, dass in der deutschen</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Vorsorgungsrealität nicht von einer vollständigen Vorbehandlung mit Trastuzumab + Pertuzumab + Taxan ausgegangen werden kann, sodass die Studie DESTINY-Breast03, die 2018 gestartet wurde, die Versorgungsrealität in Deutschland hinsichtlich der Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab als Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms adäquat abbildet.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Einfluss der Vortherapie im Rahmen der Studie DESTINY-Breast03 durch präspezifizierte Subgruppen untersucht wurde. Für die Art der Vorbehandlung zeigte sich keine Effektmodifikation, in der nachfolgenden Tabelle sind exemplarisch die Interaktionsterme (p-Werte) für die primären Endpunkte OS und PFS gezeigt. Indikationsterme für alle weiteren Endpunkte sind der Tabelle 4.72 in dem Modul 4 der DESTINY-Breast03 Studie im Anhang zu dieser Stellungnahme zu entnehmen.</p> <p><i>Tabelle 3: Interaktionsterme der präspezifizierten Subgruppen für die primären Endpunkte der Studie DESTINY-Breast03 (DCO 25-Jul-2022) (FAS)</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1115 1182 1326"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1115 504 1283">Endpunkt</th> <th data-bbox="504 1115 712 1283">Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormon-therapie)</th> <th data-bbox="712 1115 898 1283">Vorbehandlung mit Pertuzumab</th> <th data-bbox="898 1115 1182 1283">Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1283 504 1326">Cut off</td> <td data-bbox="504 1283 712 1326">&lt; 3/ ≥ 3 Linien</td> <td data-bbox="712 1283 898 1326">Ja / Nein</td> <td data-bbox="898 1283 1182 1326">&lt; 3/ ≥ 3 Linien</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormon-therapie)	Vorbehandlung mit Pertuzumab	Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab Behandlung	Cut off	< 3/ ≥ 3 Linien	Ja / Nein	< 3/ ≥ 3 Linien	
Endpunkt	Linien der vorherigen systemischen Therapie (ohne Hormon-therapie)	Vorbehandlung mit Pertuzumab	Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab Behandlung							
Cut off	< 3/ ≥ 3 Linien	Ja / Nein	< 3/ ≥ 3 Linien							

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <table border="1" data-bbox="293 528 1182 708"> <tr> <td data-bbox="293 528 506 603">Gesamtüberleben</td> <td data-bbox="506 528 712 603">0,4135</td> <td data-bbox="712 528 900 603">0,5828</td> <td data-bbox="900 528 1182 603">0,5012</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 603 506 708">progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td data-bbox="506 603 712 708">0,2582</td> <td data-bbox="712 603 900 708">0,9706</td> <td data-bbox="900 603 1182 708">0,8142</td> </tr> </table> <p>Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie ohne Einschränkung auf die deutsche Versorgungsrealität übertragbar sind.</p> <p>Zu B: Umfangreiche Vorbehandlung mit systemischen Therapien</p> <p>Für die vorliegende Studie DESTINY-Breast03 wurde in internationalen medizinischen Fachartikeln sowie in den Zulassungsverfahren der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) anerkannt, dass sie die Sicherheit und Wirksamkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet gezeigt hat (5-10). Daher wird basierend auf der Studie DESTINY-Breast03 Trastuzumab-Deruxtecan einstimmig von nationalen und internationalen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen für die Zweitlinientherapie empfohlen (3, 4, 16-19). Für die Hypothese des IQWiG, die Patient*innen könnten sich in einem späteren Krankheitsstadium als der zweiten Therapielinie des metastasierten</p>				Gesamtüberleben	0,4135	0,5828	0,5012	progressionsfreies Überleben (PFS)	0,2582	0,9706	0,8142	
Gesamtüberleben	0,4135	0,5828	0,5012										
progressionsfreies Überleben (PFS)	0,2582	0,9706	0,8142										

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustkrebs befinden, legt das IQWiG selbst keine Nachweise aus den Studiendaten oder weiteren Quellen vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist gemäß dem Wortlaut des Abschnitts 4.1. der Fachinformation lediglich die Anzahl der gegen HER2 gerichteten systemischen Therapien im metastasierten Stadium relevant (10). Wie oben bereits beschrieben und im Einklang mit der Bewertung des IQWiG ist der Anteil der Patient*innen in der Studie Destiny-Breast03 81,3 %, sodass für die Bewertung die Gesamtpopulation der Studie herangezogen wird. (IQWiG-Nutzenbewertung, Seite I.9). Patient*innen können zusätzliche, nicht HER2-gerichtete, patientenindividuell abgestimmte Therapien im Einklang mit deutschen und internationalen Leitlinien erhalten, ohne dass dadurch die Patient*innen formal in eine andere Therapielinie vorrücken. Aus der Anzahl möglicher unterschiedlicher Therapieoptionen oder -kombinationen lässt sich zudem weder auf die Dauer der Behandlung noch auf das Stadium der Patienten schließen.</p> <p>Zu C:</p> <p>Da Daiichi Sankyo den unter A) und B) vom IQWiG postulierten Annahmen nicht folgt, ist auch die unter C) zitierte Annahme hinfällig, dass die vermeintliche umfangreichere Vorbehandlung in der Studie Einfluss auf das mögliche Behandlungsergebnis deutscher Patient*innen habe. Trotzdem sei darauf hingewiesen, dass die</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin seit 2014 global verfügbar ist und sich die bekannte Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil auch in der Studie DESTINY-Breast03 zeigen. Somit ist dies ein guter Indikator, dass es keine relevant abweichenden Effekte zwischen Studienpopulation und Patient*innen im deutschen Versorgungskontext gibt. Aufgrund der Randomisierung lässt sich schlussfolgern, dass auch für Trastuzumab-Deruxtecan in der Studie DESTINY-Breast03 die Ergebnisse von der Studienpopulation auf Patient*innen im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Daiichi Sankyo liegen keine Hinweise vor, dass es zu Beeinträchtigungen in der Wirksamkeit oder Verträglichkeit kommen könnte. Auch aus den USA, wo das Medikament bereits seit 2019 verfügbar ist, liegen keine abweichenden Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studienergebnisse der DESTINY-Breast03 sind vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist im Hinblick auf die deutsche Versorgung nicht reduziert, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.38	<p><b>2. Die Aufteilung der Patientenpopulation mit einem Überlebensvorteil entlang einer kalendarischen Altersgrenze ist sachlich nicht gerechtfertigt</b></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Zunehmendes Alter kann in vielen Fällen mit einer Zunahme von Komorbiditäten und Vorbelastungen, sowie einer allgemein</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast03 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen &lt; 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt jedoch eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>abnehmenden Belastbarkeit einhergehen, die bei der Planung und Durchführung einer Therapie im individuellen Fall zu beachten sind (1, 16, 17). Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher: „Therapieentscheidungen bei älteren Patientinnen sollten ausgehend von der aktuellen Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen.“ Dies wird durch die AGO-Behandlungsempfehlungen bestätigt, die keine altersspezifischen Therapiealgorithmen festlegen, sondern auf das Potential verweisen (”funktionelle Reserve”), das auch bei älteren Patient*innen eine umfassende Behandlung erlaubt (2). Dazu muss eine umfassende, multidisziplinäre Bewertung der Therapiefähigkeit der Patient*innen vorgenommen werden. Dies wird von der Deutschen Krebsgesellschaft erläutert: „Aus medizinischer Sicht ist es allerdings problematisch, ältere Menschen alleine aufgrund ihres Alters über einen Kamm zu scheren: Zu keiner Zeit des Lebens ist der Unterschied zwischen zwei gleichaltrigen Menschen und ihrer körperlichen und psychischen Verfassung so groß wie im Alter. Während einige Härtefälle schon mit 60 guten Gewissens als Rentner bezeichnet werden können, wirkt so mancher 80-Jährige agil und wesentlich jünger als das chronologische Alter es angibt. Lösungsansatz kann hier der konsequente Einsatz eines so genannten multidimensionalen geriatrischen Assessments sein: Hierbei wird die Lebenssituation des Patienten unabhängig vom Alter untersucht. Kriterien sind Mobilität,</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Kognition, emotionale Grundstimmung, die Umgebung des Patienten und seine soziale Lage. Diese Faktoren sollen dann in die Therapieentscheidung einbezogen werden“ (20). Diese Vorgehensweise deckt sich auch mit internationalen Empfehlungen „The age of the patient should not be the sole reason to withhold effective therapy (in elderly patients) nor to overtreat (in young patients). Age alone should not determine the intensity of treatment“ (17, 21).</p> <p>Das kalendarische Alter allein hat im Versorgungsalltag daher keine prognostische oder therapeutische Relevanz. Vielmehr fließen der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein (21-23). Aus Sicht der evidenzbasierten deutschen und internationalen Leitlinien ist es daher nicht gerechtfertigt, kalendarische Altersgrenzen zu setzen, stattdessen ist eine patientenindividuelle Perspektive auf die Behandlungsfähigkeit („biologisches Alter“) einzunehmen.</p> <p>Dies entspricht auch der gängigen Spruchpraxis des G-BA, so z.B. im Verfahren zu Carfilzomib (D-302) (24)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall <b>keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen</b>, da eine getrennte Ableitung eines</li> </ul>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.“</p> <p>Oder auch im Verfahren zu Ramucirumab (D-217) (25)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ „Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall <b>keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen</b>, da eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Patienten &lt; 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität als problematisch erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.“</li></ul>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus ist aus Sicht von Daiichi Sankyo die Studie DESTINY-Breast03 nicht dafür geplant, signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu zeigen. Insbesondere können auch potenzielle Effektmodifikationen nicht eindeutig beurteilt werden. Die Signifikanztests für die Interaktionsterme wurden post-hoc durchgeführt und sind daher auch nur rein explorativ zu verstehen. Auch wurde bei der Studienplanung keine dahingehende Fallzahlplanung durchgeführt. Es sind prozentual in beiden Armen etwa gleich viele Patient*innen &gt; 65 Jahre verstorben, es kann daher nicht von einem unterschiedlichen Effekt gesprochen werden. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter &lt;/&gt; 65 Jahre“ ist außerdem nicht konsistent über verschiedene Endpunkte hinweg festzustellen</p> <p>Im Gegenteil zeigt sich im progressionsfreien Überleben (PFS) und in anderen Morbiditätsendpunkten auch für die über 65 jährigen Patient*innen ein deutlicher Vorteil:</p> <p>Das mediane PFS betrug nach BICR (Blinded independent central review) im Trastuzumab-Deruxtecan Arm 25,1 Monate [95 %-KI: 14,1; 37,3] und im Trastuzumab Emtansin Arm 10,0 Monate (95 %-KI: 5,6; 19,5), bei einer Hazard Ratio von 0,35 ([95 % KI: 0,26, 0,45]; p &lt;0,000001). Das Tumoransprechen nach BICR im Trastuzumab-Deruxtecan Arm betrug 77,55 % [95 %-KI: 63,38; 88,23] und im</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trastuzumab Emtansin Arm 38,60 % [95 %-KI: 26,00; 52,43]. Patient*innen über 65 Jahre profitieren daher erheblich von der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht von Daiichi Sankyo auf Basis der Studie DESTINY-Breast03 keine Rationale für eine Modifikation des Behandlungseffekts bedingt durch das Patientenalter. Da es sich bei diesen Effektmodifikationen lediglich um einen Hinweis auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal handelte und zudem mögliche Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen nicht untersuchbar sind, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren und können nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Auch im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die EMA wurden keine altersspezifischen Risiken festgestellt. Es heißt daher explizit in der Fachinformation „Ältere Patienten: Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enherthu erforderlich.“ (10)</p> <p>Weiterhin ist zu beachten, dass es im Rahmen der Studie DESTINY-Breast02, die Patient*innen in der darauffolgenden, dritten Therapielinie des metastasierten Mammakarzinoms untersucht, keine solchen Effektmodifikation gab. Es ist daher klinisch nicht begründbar, dass Patient*innen ab 65 Jahren in der zweiten Linie</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht von einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan profitieren, in der dritten Therapielinie jedoch sehr deutlich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ohne Einschränkungen auf spezifische Altersgruppen abzuleiten.</p>	
I.39	<p><b>3. Sowohl das Progressionsfreie Überleben als auch das Tumoransprechen sind unmittelbar patientenrelevant</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG definiert in seiner Nutzenbewertung auf Seite I.39 folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorie „Morbidity“: <i>„Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u> In der Studie DESTINY-Breast03 wurden, wie in der Einleitung dargelegt, zusätzlich u.a. die klinisch bedeutsamen und therapieentscheidungsleitenden Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechen (ORR) und Dauer des</p>	<p><u>Morbidity</u> <i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortality“</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechens erhoben und im Dossier dargestellt. Diese Endpunkte sollten entsprechend in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden, da sie unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>Anhand des PFS lässt sich die Stabilisierung bzw. das Fortschreiten der Tumorerkrankung adäquat registrieren und dokumentieren. Der Endpunkt PFS ist demnach ein bedeutender Indikator für die Beurteilung des Therapieerfolgs einer Behandlung. Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges, relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS sowie OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (26). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, welche die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (27). Darüber hinaus messen auch die medizinischen Fachgesellschaften dem PFS eine hohe Relevanz bei und berücksichtigen den Endpunkt in entsprechenden Empfehlungen, die eine Patientenrelevanz des PFS zusätzlich bekräftigen. Die Verlängerung des PFS stellt für onkologische Patient*innen, insbesondere mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, ein bedeutendes und patientenrelevantes Therapieziel dar. Der Nachweis einer objektiven Größenzunahme (Progression) des Tumors ist von zentraler</p>	<p>und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bedeutung für die Diagnostik und Überwachung des Krankheitsverlaufes von Krebspatient*innen und ist regelhafter Bestandteil in der klinischen Praxis.</p> <p>ORR gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (28). Ein erfolgreiches Therapieansprechen ist von direkter Bedeutung für die Patient*innen. Infolge der Reduzierung der Tumormasse bzw. Stabilisierung des Tumors kommt es zu einer Verminderung oder immerhin konstanten tumorbedingten Symptomlast sowie einer Verzögerung von Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, sowie insgesamt einer Stabilisierung der Erkrankung (29). Daher ist das Tumoransprechen und seine Dauer (Dauer des Ansprechens) in den gewählten Operationalisierungen aus Sicht von Daiichi Sankyo ein valider, klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs. Das Tumoransprechen bestimmt somit neben dem PFS valide die Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan bzgl. der Verzögerung/Verhinderung der Krankheitsprogression der Patient*innen.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte PFS, ORR und DoR sind im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Aufgrund der gezeigten Effekte ist für Trastuzumab-Deruxtecan für diese Endpunkte jeweils ein erheblicher Zusatznutzen abzuleiten.</p>	
I.32	<p><b>4. Bei den patientenberichteten Endpunkten (Morbidität: Gesundheitszustand / EQ-5D VAS; Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23; Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) sind alle vorliegenden Daten und somit die bestätigte Verschlechterung supportiv für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zur Erhebung der bestätigten Verschlechterung mittels EORTC-Fragebögen folgendes auf Seite I.32 an: <i>“Wie oben beschrieben legt der pU für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Endpunkt Gesundheitszustand Analysen zur erstmaligen Verschlechterung und zur bestätigten Verschlechterung vor.</i></p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils <math>\geq 10</math> Punkte und <math>\geq 15</math> Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast03 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Eine Bestätigung ist in der Studie so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist. Grundsätzlich sind beide Operationalisierungen patientenrelevant. Jedoch sind die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar. Dies wird nachfolgend erläutert. [...] Die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte ist jedoch an die Behandlungsdauer geknüpft und damit zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich. [...]</i></p> <p><i>Auch fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe der Fragebogen im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Ebenfalls problematisch ist, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. [...] Deswegen werden für die Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Grundsätzlich wurden die Endpunkte "erstmalige" und "bestätigte" Verschlechterung bereits im SAP (Study Analysis Protocol) zur Studie</p>	<p>oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.</p> <p>In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Des Weiteren, fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde und keine Angaben vorliegen, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p>Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden,</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DESTINY-Breast03 präspezifiziert und im Modul 4 entsprechend ausgewertet und dargestellt. Das IQWiG bestätigt die Patientenrelevanz beider Herangehensweisen. Die Operationalisierung der Endpunkte entspricht einem üblichen Vorgehen in klinischen Studien in der Onkologie. Daiichi Sankyo ist überzeugt, dass die Operationalisierung des Endpunktes „bestätigte Verschlechterung“ unter Studiengesichtspunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet sinnvoll ist und dass der Einschluss von Patient*innen mit nur einer Messung (erste = letzte Messung), die als bestätigt gewertet werden, keine intolerable Verzerrung erzeugt. Das ist pragmatisch den Umständen einer klinischen Studie geschuldet und betrifft nur einen geringen Prozentsatz der eingeschlossenen Patient*innen. Zur vollständigen Beurteilung der Symptom- und Lebensqualitätsaspekte mittels der EORTC-Fragebögen ist die bestätigte Verschlechterung unbedingt heranzuziehen.</p> <p>In den nachfolgenden Tabellen 4 und 5 sind die Ergebnisse der Erhebungsinstrumente EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 für beide Datenschnitte aufgeführt, signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben. Die Analyse der erstmaligen Verschlechterung schließt transiente Effekte ein, während die bestätigte Verschlechterung nachhaltige Therapieeffekte aufzeigt. Nur aus dem Gesamtbild lässt sich die Wirkung der Therapie auf die</p>	<p>wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Symptome im Armbereich zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor, da hier deutlich weniger Patientinnen in die Analysen eingegangen sind und der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar ist. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>																																														
	<p>patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität adäquat</p> <p><i>Tabelle 4: Ergebnisse zur "erstmaligen Verschlechterung" und "bestätigten Verschlechterung" in der Morbidität aus den Instrumenten EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C-30 und -BR23 für die beiden Datenschnitte der Studie DESTINY-Breast03</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Bestätigte Verschlechterung HR [95 % KI]</th> <th colspan="2">Erstmalige Verschlechterung HR [95 % KI]</th> </tr> <tr> <th>Skala</th> <th>DCO 21-Mai-2021</th> <th>DCO 25-Jul-2022</th> <th>DCO 21-Mai-2021</th> <th>DCO 25-Jul-2022</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>EQ-5D-5L</b></td> </tr> <tr> <td>VAS</td> <td><b>0,6438</b> [0,4495; 0,9221]</td> <td><b>0,6552</b> [0,4647; 0,9238]</td> <td>0,7549 [0,5617; 1,0146]</td> <td>0,7903 [0,5939; 1,0517]</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>EORTC-QLQ-C30</b></td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>0,8858 [0,6388; 1,2283]</td> <td>0,9246 [0,6720; 1,2722]</td> <td>0,9954 [0,7585; 1,3064]</td> <td>0,9848 [0,7563; 1,2822]</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td><b>2,2169</b> [1,6684; 2,9458]</td> <td><b>2,1380</b> [1,6125; 2,8347]</td> <td><b>1,9759</b> [1,5649; 2,4948]</td> <td><b>1,9910</b> [1,5812; 2,5070]</td> </tr> <tr> <td>Schmerz</td> <td>0,8811 [0,6631; 1,1708]</td> <td>0,9403 [0,7124; 1,2411]</td> <td>0,8691 [0,6855; 1,1020]</td> <td>0,8844 [0,6993; 1,1185]</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>0,7881 [0,5545; 1,1201]</td> <td>0,8311 [0,5921; 1,1664]</td> <td>0,8352 [0,6294; 1,1082]</td> <td>0,8482 [0,6453; 1,1150]</td> </tr> </tbody> </table>		Bestätigte Verschlechterung HR [95 % KI]		Erstmalige Verschlechterung HR [95 % KI]		Skala	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022	<b>EQ-5D-5L</b>					VAS	<b>0,6438</b> [0,4495; 0,9221]	<b>0,6552</b> [0,4647; 0,9238]	0,7549 [0,5617; 1,0146]	0,7903 [0,5939; 1,0517]	<b>EORTC-QLQ-C30</b>					Fatigue	0,8858 [0,6388; 1,2283]	0,9246 [0,6720; 1,2722]	0,9954 [0,7585; 1,3064]	0,9848 [0,7563; 1,2822]	Übelkeit und Erbrechen	<b>2,2169</b> [1,6684; 2,9458]	<b>2,1380</b> [1,6125; 2,8347]	<b>1,9759</b> [1,5649; 2,4948]	<b>1,9910</b> [1,5812; 2,5070]	Schmerz	0,8811 [0,6631; 1,1708]	0,9403 [0,7124; 1,2411]	0,8691 [0,6855; 1,1020]	0,8844 [0,6993; 1,1185]	Dyspnoe	0,7881 [0,5545; 1,1201]	0,8311 [0,5921; 1,1664]	0,8352 [0,6294; 1,1082]	0,8482 [0,6453; 1,1150]	<p>erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte operationalisiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für die vorliegende Bewertung werden daher auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte oder <math>\geq 15</math></p>
	Bestätigte Verschlechterung HR [95 % KI]		Erstmalige Verschlechterung HR [95 % KI]																																												
Skala	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022																																											
<b>EQ-5D-5L</b>																																															
VAS	<b>0,6438</b> [0,4495; 0,9221]	<b>0,6552</b> [0,4647; 0,9238]	0,7549 [0,5617; 1,0146]	0,7903 [0,5939; 1,0517]																																											
<b>EORTC-QLQ-C30</b>																																															
Fatigue	0,8858 [0,6388; 1,2283]	0,9246 [0,6720; 1,2722]	0,9954 [0,7585; 1,3064]	0,9848 [0,7563; 1,2822]																																											
Übelkeit und Erbrechen	<b>2,2169</b> [1,6684; 2,9458]	<b>2,1380</b> [1,6125; 2,8347]	<b>1,9759</b> [1,5649; 2,4948]	<b>1,9910</b> [1,5812; 2,5070]																																											
Schmerz	0,8811 [0,6631; 1,1708]	0,9403 [0,7124; 1,2411]	0,8691 [0,6855; 1,1020]	0,8844 [0,6993; 1,1185]																																											
Dyspnoe	0,7881 [0,5545; 1,1201]	0,8311 [0,5921; 1,1664]	0,8352 [0,6294; 1,1082]	0,8482 [0,6453; 1,1150]																																											

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				
	Insomnie	<b>0,6545</b> [0,4693; 0,9129]	<b>0,7145</b> [0,5202; 0,9813]	0,8567 [0,6584; 1,1147]	0,8903 [0,6893; 1,1501]
	Appetitlosigkeit	<b>1,4637</b> [1,0963; 1,9542]	<b>1,3591</b> [1,0266; 1,7994]	<b>1.4397</b> [1,1302; 1,8339]	<b>1,4070</b> [1,1074; 1,7877]
	Obstipation	1,1457 [0,8613; 1,5240]	1,0643 [0,8056; 1,4061]	1,2398 [0,9747; 1,5770]	1,2412 [0,9790; 1,5735]
	Diarrhö	1,1080 [0,7170; 1,7121]	1,1607 [0,7594; 1,7739]	<b>1,7317</b> [1,2619; 2,3763]	<b>1,6871</b> [1,2439; 2,2882]
	Finanzielle Schwierigkeiten	<b>0,6552</b> [0,4553; 0,9428]	<b>0,6949</b> [0,4903; 0,9849]	0,7964 [0,5865; 1,0813]	0,8139 [0,6049; 1,0951]
	<b>EORTC-QLQ-BR23</b>				
	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,0598 [0,7298; 1,5391]	1,1550 [0,8011; 1,6652]	1,1810 [0,8826; 1,5804]	1,1985 [0,9001; 1,5958]
	Brustsymptome	0,7400 [0,4513; 1,2135]	0,6614 [0,4067; 1,0756]	0,8505 [0,5814; 1,2442]	0,8403 [0,5870; 1,2029]
	Armsymptome	<b>0,4536</b> [0,3000; 0,6857]	<b>0,5148</b> [0,3481; 0,7613]	<b>0,6387</b> [0,4671; 0,8734]	<b>0,6662</b> [0,4912; 0,9034]
	Verärgert durch Haarausfall	<b>4,7108</b> [1,3785; 16,099]	<b>5,3503</b> [1,5875; 18,032]	1,9780 [0,9151; 4,2754]	<b>2,2512</b> [1,0524; 4,8155]

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

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

Für die Endpunkte Rollenfunktion und Kognitive Funktion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für die weiteren Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen Skalen lässt sich insgesamt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 % KI mittels Wald-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio &lt; 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; DCO: engl. data cutoff; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires; EQ-5D-5L: engl. European quality of life 5 dimensions 5 levels.</p> <p><i>Tabelle 5: Ergebnisse zur "erstmaligen Verschlechterung" und "bestätigten Verschlechterung" in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den Instrumenten EORTC QLQ-C-30 und -BR23 für die beiden Datenschnitte der Studie DESTINY-Breast03</i></p> <table border="1" data-bbox="291 970 1122 1331"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Skala</th> <th colspan="2">Bestätigte Verschlechterung HR [95% KI]</th> <th colspan="2">Erstmalige Verschlechterung HR [95% KI]</th> </tr> <tr> <th>DCO 21-Mai-2021</th> <th>DCO 25-Jul-2022</th> <th>DCO 21-Mai-2021</th> <th>DCO 25-Jul-2022</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>EORTC-QLQ-C30</b></td> </tr> <tr> <td>Allgemeiner Gesundheitszustand</td> <td>0,8586 [0,6541; 1,1270]</td> <td>0,8482 [0,6471; 1,1119]</td> <td>0,9861 [0,7776; 1,2504]</td> <td>1,0043 [0,7951; 1,2685]</td> </tr> <tr> <td>Physische Funktion</td> <td>0,8586 [0,5765; 1,2788]</td> <td>0,8195 [0,5630; 1,1927]</td> <td>0,9365 [0,6715; 1,3061]</td> <td>0,9563 [0,6952; 1,3155]</td> </tr> </tbody> </table>	Skala	Bestätigte Verschlechterung HR [95% KI]		Erstmalige Verschlechterung HR [95% KI]		DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022	<b>EORTC-QLQ-C30</b>					Allgemeiner Gesundheitszustand	0,8586 [0,6541; 1,1270]	0,8482 [0,6471; 1,1119]	0,9861 [0,7776; 1,2504]	1,0043 [0,7951; 1,2685]	Physische Funktion	0,8586 [0,5765; 1,2788]	0,8195 [0,5630; 1,1927]	0,9365 [0,6715; 1,3061]	0,9563 [0,6952; 1,3155]	
Skala	Bestätigte Verschlechterung HR [95% KI]		Erstmalige Verschlechterung HR [95% KI]																							
	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022	DCO 21-Mai-2021	DCO 25-Jul-2022																						
<b>EORTC-QLQ-C30</b>																										
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,8586 [0,6541; 1,1270]	0,8482 [0,6471; 1,1119]	0,9861 [0,7776; 1,2504]	1,0043 [0,7951; 1,2685]																						
Physische Funktion	0,8586 [0,5765; 1,2788]	0,8195 [0,5630; 1,1927]	0,9365 [0,6715; 1,3061]	0,9563 [0,6952; 1,3155]																						

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				
	Rollenfunktion	<b>0,7028</b> [0,5292; 0,9333]	<b>0,7202</b> [0,5456; 0,9507]	<b>0,7532</b> [0,5904; 0,9608]	<b>0,7532</b> [0,5934; 0,9559]
	Emotionale Funktion	0,8065 [0,5773; 1,1268]	0,8009 [0,5825; 1,1013]	0,7901 [0,6036; 1,0344]	0,7738 [0,5953; 1,0057]
	Kognitive Funktion	<b>0,6344</b> [0,4775; 0,8428]	<b>0,6456</b> [0,4886; 0,8531]	<b>0,7777</b> [0,6103; 0,9912]	<b>0,7845</b> [0,6175; 0,9968]
	Soziale Funktion	0,8689 [0,6558; 1,1512]	0,8752 [0,6651; 1,1516]	1,0375 [0,8160; 1,3189]	0,9851 [0,7778; 1,2475]
	<b>EORTC-QLQ-BR23</b>				
	Körperbild	<b>1,1321</b> [0,8030; 1,5963]	<b>1,1431</b> [0,8145; 1,6043]	1,3507 [1,0164; 1,7950]	1,3423 [1,0144; 1,7761]
	Sexuelle Funktion	0,9791 [0,6660; 1,4393]	0,9434 [0,6448; 1,3804]	0,9309 [0,6464; 1,3407]	0,9335 [0,6493; 1,3422]
	Sexuelles Vergnügen	3,1457 [1,0127; 9,7713]	3,1249 [1,1314; 8,6313]	3,4770 [1,3648; 8,8581]	3,3065 [1,3809; 7,9176]
	Zukunftsperspektive	0,8058 [0,5476; 1,1857]	0,8752 [0,5998; 1,2770]	0,9846 [0,7191; 1,3482]	1,0170 [0,7470; 1,3845]
	Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards- Regressionsmodells und das 95 % KI mittels Wald-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1122 663" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Hazard Ratio &lt; 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; DCO: engl. data cutoff; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires.</p> </div> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die „bestätigte Verschlechterung“ ist mindestens supportiv zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Sofern bereits bei der erstmaligen Verschlechterung ein Trend zu sehen ist und dieser in der bestätigten Verschlechterung signifikant wird, ist die bestätigte Verschlechterung heranzuziehen.</p>	
I.40	<p><b>5. Der Zusatznutzen für den Endpunkt "Kognitive Funktion" (EORTC QLQ-C30; Gesundheitsbezogene Lebensqualität) besteht uneingeschränkt für alle Patient*innen. Trastuzumab-Deruxtecan zeigt einen geringen Zusatznutzen bei zentralen Endpunkten der Sicherheit und ist insgesamt gut verträglich</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt auf Seite I.40 seiner Nutzenbewertung folgendes an: „Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte oder <math>\geq 15</math> Punkte vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>viszerale Erkrankung zu Studienbeginn vor (siehe Abschnitt I 4.4). Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u> Es zeigte sich im vorliegenden zweiten Datenschnitt keine signifikante Interaktion zwischen der Subgruppe „viszerale Erkrankung bei Studienbeginn“ und dem Endpunkt „Kognitive Funktion“, da der p-Wert für den Interaktionsterm grösser 0,05 ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Vorteil im Endpunkt „Kognitive Funktion“ gilt uneingeschränkt für die ganze Studienpopulation, daher ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abzuleiten.</p>	<p>Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte Rollenfunktion und Kognitive Funktion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für die weiteren Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen Skalen lässt sich insgesamt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.</p>
I.13	<p><b>6. Trastuzumab-Deruxtecan zeigt einen geringen Zusatznutzen bei zentralen Endpunkten der Sicherheit und ist insgesamt gut verträglich</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG zieht auf Seite I.13 aus dem ersten Datenschnitt zur Studie DESTINY Breast03 folgende Schlussfolgerung zur Sicherheit:</p> <p><i>„Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Der neue Datenschnitt vom 25. Juli 2022 zeigt einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (Tabelle 6) in den Endpunkten „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“ (Schwere UE (CTCAE Grad ≥3): HR=0,7704; 95 %-KI [0,6057; 0,9799]; Schwerwiegende UE: HR=0,6547; 95%-KI [0,4519; 0,9486]). Bei Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs im palliativen Setting ist es von besonderer Bedeutung, dass die Lebensqualität nicht durch schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen beeinträchtigt wird.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie DESTINY-Breast03 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p>

Tabelle 6: Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse im 2. Datenschnitt der Studie DB-03

Studie DESTINY- Breast03	T-DXd (N = 257)		T-DM1 (N = 261)		Behandlungseffekt T-DXd vs. T-DM1
	n (%)	Median <sup>a</sup> (Monate) [95 %-KI]	n (%)	Median <sup>a</sup> Monate [95 %-KI]	
Ereignis					HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	256 (99,6)	0,1 [n.b.; n.b.]	249 (95,4)	0,2 [0,1; 0,2]	1,5090 [1,2594; 1,8081] < 0,0001
Schwerwiegend e UE	65 (25,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	58 (22,2)	27,4. [22,7; n.b.]	0,6547 [0,4519; 0,9486] 0,0238
UE, die zum Therapieabbruch führten	55 (21,4)	n.b. [38,2.; n.b.]	24 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,1888 [0,7268; 1,9445] 0,4928
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	145 (56,4)	11,0 [7,0; 16,6]	135 (51,7)	8,0 [4,2; 13,1]	0,7704 [0,6057; 0,9799] 0,0400
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	256 (99,6)	0,1 [n.b.; n.b.]	246 (94,3)	0,2 [0,1; 0,2]	1,5721 [1,3104; 1,8859] < 0,0001

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 25.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.  
a: Der Median wurde mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.  
b: Das Hazard Ratio basiert auf einem, entsprechend den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung stratifiziertem Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung als einziger kategorischer Variable. Ein Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.  
c: p-Wert basierend auf dem stratifiziertem Log-Rank-Test.  
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient\*innen im Analyseset; n: Anteil Patient\*innen aus dem Analyseset; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar, T-DM1: Trastuzumab Emtansin, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan.

Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert (schwere UE), Alaninaminotransferase erhöht (schwere UE), Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE), Nasenbluten (UE) und Pyrexie (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Hinsichtlich der spezifischen UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Übelkeit (schwere UE), Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UE) und Unwohlsein (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UE) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin ein Vorteil feststellen.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen (siehe Anlage Modul 4) bestätigen, auch zum zweiten Datenschnitt, das bekannte Sicherheitsprofil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p><b>Nebenwirkungsmanagement und Verträglichkeit</b></p> <p>Neben den patientenrelevanten Vorteilen bei schweren und schwerwiegenden UEs traten mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zVT Trastuzumab Emtansin vermehrt nicht schwere UE (CTCAE Grad &gt; 3) im gastrointestinalen Bereich auf. Die Fachinformation von Trastuzumab-Deruxtecan enthält daher eine Empfehlung für antiemetische Prämedikation (10).</p> <p>In der klinischen Praxis zeigen sich erste Erfolge im Nebenwirkungsmanagements und es wird kontinuierlich an der weiteren Verbesserung gearbeitet.</p> <p>So wurde bereits ein Maßnahmenkatalog mit entsprechenden klinischen Protokollen entwickelt, der die bislang gesammelten Erfahrungen zum Management von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Neutropenie, Fatigue etc. anderen Ärzt*innen zur Verfügung stellt (30, 31). Damit werden Brustkrebs-Patient*innen unterstützt, die Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan ohne vorzeitigen Abbruch abzuschließen: „Most T-DXd-related AEs can be managed safely and effectively by multidisciplinary teams. It is our</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hope that by increasing familiarity with the management, diagnosis, and monitoring of T-DXd-associated Aes, more patients will be able to maximize T-DXd treatment benefit“ (31).</p> <p>Als eine spezifische Nebenwirkung von Trastuzumab-Deruxtecan wurde bereits in der ersten Phase-I Studie (DS8201-A-J101) die interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis identifiziert. Sofort wurde mit der Etablierung eines Komitees zur ILD-Beurteilung im November 2017 begonnen und das Konzept seitdem optimiert. Es folgte die Implementierung der Kubo-ILD-Leitlinien in Studienprotokollen (Q1 2018), die Initiierung einer ILD-Sicherheitskampagne (Juni 2019) bis hin zur Bereitstellung einer Tumorindikations-übergreifenden ILD-Management-Leitlinie im Dezember 2019 (32). Parallel dazu wurden multidisziplinäre klinische ILD-Leitlinien entwickelt, die den Fokus auf das klinische ILD-Management und auch auf die proaktive Überwachung und Diagnose legen (30, 31, 33). Besonders wichtig ist hierbei, die Patient*innen selbst mit einzubeziehen und sie auf mögliche ILD-Symptome wie z.B. Husten, Fieber, Atemnot beim Gehen zu sensibilisieren, um dann rechtzeitig und zeitnah - auf der Basis der ILD-Therapieleitlinie - entsprechende klinische Maßnahmen ergreifen zu können (30, 31, 33). Die Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf ILD (10). Die Nebenwirkung kann als handhabbar eingestuft werden.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3) ist basierend auf den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast03 ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei schwerwiegenden und schweren Unerwünschten Ereignissen</b> abzuleiten.</p>	
	<p><b>7. Epidemiologie / Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: Eine Unterteilung der Gesamtpopulation nach der Subgruppenkategorie "Alter" ist nicht sachgerecht.</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt auf Seite II.13 zur Epidemiologie des metastasierten Brustkrebs in der zweiten Therapielinie folgendes an: <i>„In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach dem Alter unterteilt (Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre bzw. Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre). Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Subgruppe innerhalb der GKV kann anhand der Angaben des pU zu einer Auswertung des ZfKD [18] angenähert</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. In der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In Bezug auf den Vorteil im Gesamtüberleben besteht aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>werden. Für das Jahr 2018 ergibt sich auf Grundlage der Auswertung für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein Anteilswert von 50,02 %, für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich entsprechend ein Anteilswert von 49,98 %.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Wie bereits oben unter Punkt 2 dargelegt, gibt es keine medizinischen oder biologischen Gründe für einen solchen Alterssplit und auch die Stichprobengröße legt nahe, dass die ermittelten Subgruppen-Interaktionen nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>Weiterhin werden in der vom IQWiG benutzen Quelle, wie das IQWiG selbst feststellt, weder der HER2-Status noch das Therapiesetting inoperabel oder metastasiert bzw. weder die notwendige Vortherapie noch die spezifische Therapielinie des metastasierten Brustkrebs berücksichtigt. Daher entspräche das Übertragen der Daten aus der herangezogenen Quelle auf das vorliegende Anwendungsgebiet aufgrund der sehr großen Unsicherheiten nicht den methodischen Anforderungen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine Unterteilung der Patientenpopulation. Für Trastuzumab-Deruxtecan besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet (erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem</p>	<p>DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation beträgt 3371 – 3746.	

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome; Brustkrebs: Spezielle Situationen 2022 [Available from: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_15\\_Brustkrebs\\_Spezielle\\_Situationen.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_15_Brustkrebs_Spezielle_Situationen.pdf)], letzter Zugriff: 18.11.2022.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome; Therapiealgorithmen 2022 [Available from: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_26\\_Therapiealgorithmen.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf)], letzter ZUgriff: 18.11.2022.
3. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. October 2021;32(12):1475-95.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer, Version 4.2022. June 2022.
5. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2022;386(12):1143-54.
6. Haloupek N. Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO. Cancer Discov. 2021;11(11):2664-5.
7. Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. ESMO Open. 2022;7(1):100343.
8. Jacobson A. Trastuzumab Deruxtecan Improves Progression-Free Survival and Intracranial Response in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Brain Metastases. The Oncologist. 2022;27(Supplement\_1):S3-S4.
9. Siegmund-Schultze N. Metastasiertes Her2+ Mammakarzinom: „Quantensprung“ durch Antikörperkonjugat. Dtsch Arztebl International. 2021;118(42):[6].
10. European Medicines Agency. Enhertu®; EPAR Anhang 1, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf)], letzter Zugriff 07.10.2022.
11. iOMEDICO AG. OPAL – Registerplattform Mammakarzinom. Sonderauswertung Her2-positives Mammakarzinom für Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datenstand: 31 AUG 2020.
12. iOMEDICO AG. OPAL – Registerplattform Mammakarzinom. Sonderauswertung Her2-positives Mammakarzinom für Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datenstand: 31 AUG 2020 - Tabellen-Auszug. 2020.
13. IPSOS Healthcare. Breast Ca Treatment Landscape. 2022.
14. M. M. F. GmbH. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Frühjahr 2020 - Tabellenband der Auswertung für Daiichi Sankyo – MBC HER2+, Methodik. 2021.

15. M. M. F. GmbH. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms Frühjahr 2020 - Tabellenband der Auswertung für Daiichi Sankyo – MBC HER2+, Tabellenband. 2021.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kurzversion 4.3. Juni 2021.
17. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
18. Jiang Z, Li J, Chen J, Liu Y, Wang K, Nie J, et al. Chinese society of clinical oncology (CSCO) Breast Cancer Guidelines 2022. *Translational Breast Cancer Research.* 2022;3.
19. Shimoi T, Nagai SE, Yoshinami T, Takahashi M, Arioka H, Ishihara M, et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition. *Breast Cancer.* 2020;27(3):322-31.
20. Deutsche Krebsgesellschaft. Krebs im Alter: Spezielle Bedürfnisse, spezielle Therapien 2018 [Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/leben-mit-krebs/alltag-mit-krebs/krebs-im-alter-spezielle-beduerfnisse-spezielle-t.html>, letzter Zugriff: 18.11.2022.
21. Derks MGM, van de Velde CJH, Giardiello D, Seynaeve C, Putter H, Nortier JWR, et al. Impact of Comorbidities and Age on Cause-Specific Mortality in Postmenopausal Patients with Breast Cancer. *The Oncologist.* 2019;24(7):e467-e74.
22. Möhl A, Orban E, Jung AY, Behrens S, Obi N, Chang-Claude J, et al. Comorbidity burden in long-term breast cancer survivors compared with a cohort of population-based controls from the MARIE study. *Cancer.* 2021;127(7):1154-60.
23. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(14):1101-11.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze), Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302 2018 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-302\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf), letzter Zugriff: 19.11.2022.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet); Vorgangsnummer: 2016-03-01-D-217 2016 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_nAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf), letzter Zugriff: 19.11.2022.
26. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials 2012.

27. Enzmann H, Broich K. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2013;107(2):120-8.
28. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol.* 2020;11(2):53-73.
29. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev.* 2014;4(1):2.
30. Bardia A, Harnden K, Mauro L, Pennisi A, Armitage M, Soliman H. Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis, Monitoring, and Management of Selected Adverse Events Associated with Trastuzumab Deruxtecan. *Oncologist.* 2022;27(8):637-45.
31. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022;7(4).
32. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open.* 2022;7(4).
33. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis: Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treatment Reviews.* 2022;106.

## 5.2 Stellungnahme der Seagen Germany GmbH

Datum	17. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®), Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie 2022-08-01-D-836
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. November 2022 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) Verfahrensnummer 2022-08-01-D-836 auf der Website des G-BA veröffentlicht. Die Seagen Germany GmbH entwickelt und vertreibt mit Tucatinib (TUKYSA®) ebenfalls einen Wirkstoff im Anwendungsgebiet HER2+ Mammakarzinom und möchte daher im Folgenden Stellung zum genannten Verfahren nehmen.</p>	
<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS), der primäre Endpunkt der Studie DESTINY-Breast-03, wurde vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von Seagen ist PFS ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien und insbesondere auch bei den schwer erkrankten und mehrfach vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Brustkrebs im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die betroffenen Patienten geht die Krankheitsprogression mit einer erheblichen körperlichen und psychischen Belastung einher. So zeigte eine Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers mit insgesamt 392 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, dass ein Progress mit einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität, gemessen mittels EORTC-QLQ-C30 einhergeht [1].</p> <p>Entsprechend ist das Hinauszögern eines Progresses, der damit assoziierten Symptome und Einschränkung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit einer neuen Therapie mit potenziell weiteren Nebenwirkungen ein wesentliches Therapieziel in der palliativen</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krebstherapie. Auch für die Patienten selbst ist eine längerfristige progressionsfreie Phase ein maßgebliches Kriterium bei der Entscheidung für die Art der Therapie [2].</p> <p>Auch aus Sicht der Zulassungsbehörden ist das progressionsfreie Überleben ein relevanter Endpunkt in klinischen Studien im Bereich der Onkologie. So empfiehlt die EMA PFS, neben OS, krankheitsfreiem Überleben und patientenberichteten Endpunkten, explizit als primären Wirksamkeitsendpunkt [3].</p> <p>Seitens des G-BA wird die Patientenrelevanz des Endpunktes PFS seit Jahren kontrovers diskutiert. Seagen bittet den G-BA, diese Diskussion wieder aufzunehmen und PFS zukünftig als patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung zu würdigen.</p>	<p>(radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
<p><b>Veröffentlichung der schriftlichen Stellungnahmen vor Durchführung der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörungen werden regelmäßig Details oder Daten(schnitte) diskutiert, die erst mit der schriftlichen Stellungnahme vom pU eingereicht wurden. Dieses Vorgehen wird auch von Seiten der klinischen Experten regelmäßig bemängelt, da diese Daten erst mit der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden und daher den Stellungnehmern nicht zur Vorbereitung der mündlichen Anhörung vorliegen. Seagen bittet den G-BA, die Möglichkeit einer zeitnahen Veröffentlichung der Stellungnahmen vor Anhörungsbeginn zu prüfen, um eine effektivere Vorbereitung und eine informierte Diskussion aller Stellungnehmer in der Anhörung zu ermöglichen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen

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

## Literaturverzeichnis

1. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B, et al. (2018): Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *The Breast*; 37:154-60.
2. MacEwan JP, Doctor J, Mulligan K, May SG, Batt K, Zacker C, et al. (2019): The Value of Progression-Free Survival in Metastatic Breast Cancer: Results From a Survey of Patients and Providers. *MDM Policy Pract*; 4(1):2381468319855386.
3. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf).

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 IQWiG-Bericht – Nr. 1450
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Roche

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir bitten um Berücksichtigung, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet werden. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p> <p>Anmerkung: <b>Berücksichtigung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)</b> In der im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Studie DESTINY-Breast03 zeigte sich, dass die Therapie von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer erheblichen Verbesserung im progressionsfreien Überleben einhergeht (HR: 0,2840 [0,2165; 0,3727], <math>p &lt; 0,000001</math>). (1)</p> <p>Wie bereits in vorherigen Verfahren zieht das IQWiG jedoch das PFS nicht als patientenrelevanten Endpunkt zur Ableitung des</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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>Zusatznutzens heran. (2, 3)</p> <p>Roche ist, wie in diversen vorherigen Beratungsanträgen und Nutzenbewertungsverfahren in onkologischen Indikationen dargestellt und übereinstimmend mit den Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften, überzeugt von der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreien Überleben“ (PFS) operationalisiert über die RECIST-Kriterien (RECIST v1.1), v.a. auch weil dies der gängigen klinischen Praxis entspricht und ein symptomatischer Nachweis eines Progresses sich gerade bei Patienten mit Brustkrebs als außerordentlich schwierig für eine frühzeitige Feststellung eines Progresses darstellt.</p> <p>Auch die Zulassungsbehörden EMA und FDA sowie führende Fachgesellschaften sprechen sich für den hohen Stellenwert und die Patientenrelevanz von PFS aus. Die EMA bewertet ein verlängertes PFS sowohl in der bisherigen wie auch in der derzeit in Revision befindlichen Guideline für onkologische Arzneimittel vom November 2020 als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt: „Ein Effekt auf die Verlängerung des Überlebenszeitraums in ausreichender Größenordnung und unter der Voraussetzung, dass</p>	<p>und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortality“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditykomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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 Beeinträchtigung anderer wichtiger Endpunkte ausgeschlossen werden kann, wird an sich als klinisch relevanter Effekt betrachtet, da im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass ein dokumentiertes Fortschreiten der Krankheit mit einem späteren Auftreten oder einer Verschlimmerung von Symptomen, einer Verschlechterung der Lebensqualität und der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht, die im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und schlechteren Toxizität verbunden sind.“ (4)</p> <p>Die Vorteile des PFS liegen gemäß der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) darin, dass dieser vor einem möglichen Überlebensvorteil bestimmt werden kann und nicht durch antineoplastische Folgetherapien beeinträchtigt wird. (5)</p> <p>„Der durch das PFS gemessene Behandlungseffekt kann einen direkten klinischen Nutzen darstellen, der von der spezifischen Krankheit, dem Anwendungskontext, dem Ausmaß der Wirkung, dem Krankheitsumfeld, der Lage der Metastasen, der verfügbaren Therapie, dem Nutzen-Risiko-Verhältnis und den klinischen Folgen der Verzögerung oder Verhinderung des Fortschreitens der</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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>Krankheit an wichtigen Stellen (z. B. Verzögerung neuer Läsionen im Gehirn oder der Wirbelsäule) oder der Verzögerung der Verabreichung toxischerer Therapien abhängt“. (5)</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) sowie die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.v. (AGO) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) betrachten das progressionsfreie Überleben ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. (6–8)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das PFS sollte für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Rahmen der Studie DESTINY-Breast03 sowie in allen weiteren Verfahren des Mammakarzinoms als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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. 10ff	<p><b>Aufteilung des Zusatznutzens nach Alterskategorien</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Ableitung des Zusatznutzens unterscheidet das IQWiG nach den Alterskategorien &lt;65 Jahren und ≥ 65 Jahre und sieht basierend auf den Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast03 bei den Patienten &lt; 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen jedoch bei den Patienten ≥ 65 Jahre einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Vor allem hinsichtlich Symptomatik, Verträglichkeit und Lebensqualität besteht aufgrund altersabhängig eingeschränkter Organ-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsfunktionen und auch aufgrund der unterschiedlichen Lebenssituation eine mögliche medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirkung einer Therapie bei jüngeren und älteren Patienten. Bei Letzteren würde man eher ungünstigere Ergebnisse erwarten.</p> <p>Bei älteren Patienten ist ein fester Trennpunkt allerdings nur begrenzt geeignet, da aus medizinischer Sicht eher das biologische als das kalendarische Alter von Bedeutung ist. Insofern gibt es keine</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. In der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In Bezug auf den Vorteil im Gesamtüberleben besteht aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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>Rationale die Entscheidung für oder gegen eine Therapie nach dem Alter des Patienten zu treffen oder gar einem älteren Patienten grundsätzlich eine bestimmte Therapie vorzuenthalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan besteht unabhängig vom Alter der Patienten.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu): Vorgangsnummer 2022-08-01-D-837; 25.7.2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): IQWiG-Berichte – Nr. 1304, Auftrag: A21-153, Version: 1.0; 25.2.2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert / lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1097, Auftrag: A21-09, Version 1.0; 28.4.2021.
4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products; 05.01.2019: EMA/CHMP/205/95 Rev.6; 2020.
5. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry; December 2018; 2018.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. OnkopediaLeitlinie. Mammakarzinom der Frau; Stand Januar 2018; 2018.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Früherkennung und Diagnostik; 2022.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer 032-045OL; 2021.

#### 5.4 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 1.11.2022 die Dossierbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) Handelsname: Enhertu® in der folgenden Indikation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.</li> </ul> <p>Gegenstand der Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten, die zuvor 1 gegen HER2-gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.</p> <p>Gilead Sciences GmbH nimmt daher nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zum folgenden Thema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul>	
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>In der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zu Trastuzumab Deruxtecan wird der morbiditätsrelevante Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) aufgrund</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt [1].</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (engl. progression-free survival, PFS) wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder Tod des Patient*innen aus beliebiger Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und bei denen kein objektiver Nachweis gemäß den RECIST Kriterien Version 1.1 eines radiologischen Fortschreitens des Tumors vorlag, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. [2].</p> <p><u>Position Gilead Sciences GmbH:</u></p> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten [3]. Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation des metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Mammakarzinom zu.</p> <p>PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt [4].</p>	<p>ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Infolgedessen vertritt Gilead Sciences GmbH die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences GmbH sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

## Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5905/2022-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Trastuzumab-Deruxtecan\\_D-836.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5905/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Deruxtecan_D-836.pdf) (aufgerufen am: 17.11.2022).
- [2] [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5902/2022\\_07\\_27\\_Modul4A\\_Trastuzumab\\_Deruxtecan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5902/2022_07_27_Modul4A_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf)
- [3] Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):504-11.
- [4] European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf) (aufgerufen am: 05.01.2022).

## 5.5 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	09.11.2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie)
Stellungnahme von	Leevke Posnanski Medac GmbH Theaterstraße 6 22880 Wedel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Medac GmbH (im Folgenden: medac) plant das Arzneimittel Jivadco® (Wirkstoff: Trastuzumab duocarmazin) in den kommenden Jahren in Deutschland erstmalig in den Verkehr zu bringen. Wie auch Trastuzumab deruxtecan wird Trastuzumab duocarmazin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem bzw. inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, geplant. Im Gegensatz zu Trastuzumab deruxtecan ist die Zulassung von Jivadco® jedoch ausschließlich für die Behandlung von Patientinnen und Patienten vorgesehen, die mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Behandlungen erhalten haben. Aufgrund der Relevanz von Trastuzumab deruxtecan als Behandlungsmöglichkeit des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms möchte sich medac am Stellungnahmeprozess für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren beteiligen und sich insbesondere zu Vorbehandlungen von Patienten in der Indikation äußern, da diese Implikationen für nachfolgende Behandlungslinien – ggf. mit Jivadco® – mit sich führen.</p> <p><b>Vorbehandlungen in der Indikation fortgeschrittenes HER2-positives Mammakarzinom</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab deruxtecan geht das IQWiG von Unsicherheiten in Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der vorgelegten RCT DESTINY-Breast03 auf die deutsche Versorgung aus und stuft in der Folge die Aussagesicherheit der Studie herab. Ein wesentlicher Grund für die Bewertung des IQWiG ist dabei, dass 60 % der Patientinnen und Patienten bereits <math>\geq 2</math> systemische Therapien im metastasierenden Stadium erhalten haben, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2-Therapien handelt. Das IQWiG sieht dabei die Patientinnen und Patienten der Studie im metastasierenden Stadium als wesentlich umfangreicher mit systemischen Therapien vorbehandelt an als von Leitlinien empfohlen. Daher wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten der Studie bereits in einem späteren Krankheitsstadium befinden, als es für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung in der deutschen Versorgung zu erwarten ist.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von medac ist diese Interpretation unbegründet und ignoriert darüber hinaus die eigentliche Fragestellung des Nutzendossiers. HER2 ist ein Membranrezeptor, der Wachstumsfaktoren an der Oberfläche von Krebszellen bindet, die daraufhin die Zellteilungsrate beschleunigen. Daher wachsen HER2-positive Tumore für gewöhnlich sehr aggressiv und sind mit hohen Raten an Rezidiven und einem erhöhten Risiko für Fernmetastasen assoziiert [1, 2]. In diesem Fall werden Patientinnen in der klinischen Praxis in der Regel umfangreich systemisch behandelt. Für die Behandlung von metastasierten HER2-positiven Mammakarzinomen empfehlen Leitlinien dabei eine Anti-HER2-Therapie [3-6]. Allerdings sind die Behandlungsoptionen von Patientinnen in diesem Stadium nicht auf eine Anti-HER2-Therapie beschränkt. Die klinischen Behandlungsstandards in Deutschland unterscheiden sich dabei nicht gravierend von denen in anderen Ländern. Da mindestens 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nur eine gegen HER2-gerichtete Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten haben, ist die Studie aus Sicht von medac zur Beantwortung der Fragestellung auch im Bezug auf die deutsche Versorgung ohne Einschränkungen geeignet. Von einer Herabstufung der Aussagesicherheit sollte daher abgesehen werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

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

## Literaturverzeichnis

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987): Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science*; 235(4785):177-82.
2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. (1989): Studies of the HER-2/neu Proto-Oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer. *Science*; 244(4905):707-12.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2021): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
4. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2022): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
5. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 0(0):JCO.22.00519.
6. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. (2021): ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*; 32(12):1475-95.

## 5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

## Literaturverzeichnis

## 5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10 ff.	<p><b>Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 aus, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliege und sich nur bei Patient:innen &lt; 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von T-DXd zeige, wodurch sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von T-DXd im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ergebe. Bei Patient:innen ≥ 65 Jahre zeige sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und somit sei der Zusatznutzen von T-DXd in dieser Subpopulation nicht belegt.</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Eine unterschiedliche Ableitung des Zusatznutzens ist im hier relevanten Anwendungsgebiet basierend allein auf dem kalendarischen Alter der Patient:innen nicht vorzunehmen.</p> <p>Neben dem kalendarischen Alter der Patient:innen sollte im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere auch der</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast03 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen &lt; 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt jedoch eine relevante Unsicherheit in Bezug</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11	<p><b>Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen (ORR/TTR/DoR)</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 zieht das IQWiG den Endpunkt PFS sowie die Endpunkte zum Tumoransprechen (Gesamtansprechrates (ORR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DoR) zur Herleitung der Zusatznutzens nicht heran.</p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Es handelt sich bei den genannten Morbiditätsendpunkten nach Ansicht von AstraZeneca um direkt patientenrelevante Datenerhebungen, die in der Nutzenbewertung von T-DXd zu berücksichtigen sind.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht PFS als einen klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt an [1]. Von der CHMP Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung per se als klinisch- und patientenrelevant angesehen [2]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigt, dass es sich um einen sinnvollen und gebräuchlichen Endpunkt bei der Untersuchung palliativer Therapien handelt, der</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>trotz kleiner Fallzahlen und kurzer Studiendauer mittels einer bildgebenden Diagnostik robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [3, 4]. Die bildgebenden Verfahren zur Bestimmung des PFS haben in der klinischen Praxis einen hohen Stellenwert, da sie zuverlässig eine frühe Erkennung eines Rezidivs bzw. Krankheitsfortschritts erlauben[5].</p> <p>Die DGHO sieht gerade bei der Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS und eine Remission mit Symptomlinderung als ein realistisches Therapieziel an [5]. Symptomatischer wie auch asymptomatischer Progress wirken sich auf das psychische Wohlbefinden der Patient:innen aus und können sich z. B. in Anspannung, Depression, Isolation, Trauer oder Verzweiflung äußern [6, 7], da sich die Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen müssen. So fasst das IGES Institut die Forschungsergebnisse zum PFS zusammen und sieht einen Zusammenhang zwischen Fortschreiten der Erkrankung und Lebensqualität [8].</p> <p>Die Endpunkte im Kontext des Tumoransprechens, d. h. ORR, TTR und DoR beschreiben den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Das Tumoransprechen liefert dabei Informationen zum Rückgang bzw. der Stabilisierung des Tumorwachstums. Wie beim PFS wird auch das Ansprechen der Tumoren auf die verabreichte</p>	<p>und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortality“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditykomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.32	<p><b>Heranziehen der Responderanalyse „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 bei den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran und merkt an, dass die Analysen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar seien, da in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Da keine Angaben vorliegen, für wie viele Patient:innen die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind, werde in dieser Situation potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm einer einmaligen Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Eine Verschlechterung der Symptomatik oder der Lebensqualität, die über einen Zeitraum von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten anhält, weist für die Patient:innen aufgrund des</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils <math>\geq 10</math> Punkte und <math>\geq 15</math> Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast03 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.</p> <p>In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachhaltenden Effektes eine höhere klinische Relevanz als eine erstmalige Verschlechterung auf.</p> <p>Die Responderanalyse Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist mindestens ergänzend zu der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Responderanalyse Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	<p>abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Des Weiteren, fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde und keine Angaben vorliegen, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p>Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p>

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 2017. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf). [Zugriff am: 21.11.2022]
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500137129](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129). [Zugriff am: 21.11.2022]
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
5. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 21.11.2022]
6. Hesse M, Heydweiller K, Mucke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(17):1229-34.
7. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (>= 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. Psychooncology. 2013;22(1):1-11.
8. iGES Institut. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau. 2017. Verfügbar unter: [https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e22234/e22243/e22245/attr\\_objis22370/IGES\\_Whitepaper\\_PFS\\_2017\\_ger.pdf](https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e22234/e22243/e22245/attr_objis22370/IGES_Whitepaper_PFS_2017_ger.pdf). [Zugriff am: 21.11.2022]
9. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

## 5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Datum	23. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan / Enhertu® (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) A22-80
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 A22-80 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) zum Einsatz. Standard in der zweiten Therapielinie war bisher das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) [4-7].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit kurzem ist in der zweiten Therapielinie das das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) verfügbar. Hintergrund sind die Daten der Phase III Destiny-Breast-03 Studie, welche bei Patientinnen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan mit der von Trastuzumab-Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs verglich, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt worden waren [8]. Es wurden 524 Patientinnen randomisiert. Nach 12 Monaten lebten ohne Fortschreiten der Krankheit 75,8 % der Patientinnen (95 % Konfidenzintervall [KI], 69,8-80,7), die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden im Vergleich zu 34,1 % der Patientinnen (95 % KI, 27,7-40,5) im Trastuzumab-Emtansin Arm (Hazard Ratio für Fortschreiten der Krankheit oder Tod aus beliebiger Ursache, 0,28; 95 % KI, 0,22-0,37; <math>P &lt; 0,001</math>). Der Anteil der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 94,1 % (95 % KI, 90,3-96,4) bei Trastuzumab-Deruxtecan und 85,9 % (95 % KI, 80,9- 89,7) bei Trastuzumab-Emtansin (Hazard Ratio für Tod, 0,55; 95 % KI, 0,36-0,86;</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>P&lt;0,000265; vordefinierte Signifikanzgrenze nicht erreicht). Ein Gesamtansprechen (vollständiges oder teilweises Ansprechen) trat bei 79,7 % (95 % KI, 74,3 bis 84,4) der Patienten auf, die Trastuzumab-Deruxtecan erhielten, und bei 34,2 % (95 % KI, 28,5.-40,3) der Patienten, die Trastuzumab-Emtansin erhielten.</p> <p>Aufgrund dieser signifikanten, klinisch überaus relevanten und überzeugenden Daten wird der Einsatz von Trastuzumab-Deruxtecan von den Leitlinien der AG-Kommission Mamma empfohlen. <b>Das IQWiG sieht für Patientinnen &lt; 65 Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch den Einsatz von Trastuzumab-Deruxtecan. Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) begrüßt diese Entscheidung. Wir können aber nicht nachvollziehen, warum dieser Zusatznutzen abhängig vom Alter bei Patientinnen ≥ 65 nicht gegeben ist. Im Falle einer Indikationsstellung, die abhängig vom kalendarischen Alter ist, fördern wir in Deutschland eine Unterversorgung von älteren Patientinnen mit HER2-positivem</b></p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>metastasiertem Mammakarzinom, ohne dass die Datenlage dafür vorliegt.</b>	

## 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><i>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen</i></p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast03 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen &lt; 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt jedoch eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und Patienten <math>\geq 65</math>Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.</i></p> <p>Die Nutzenbewertung einer Therapie in getrennten Altersgruppen muss aus medizinischer Sicht abgelehnt werden, da dies dazu führen würde, dass Therapien ab einem bestimmten Alter (und zwar tagesgenau!) nicht mehr zum Einsatz kämen. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass ältere Malignom-Patienten häufig untertherapiert werden, so dass in den onkologischen Fachgesellschaften große Anstrengungen unternommen werden, diesem Ungleichgewicht entgegenzuwirken [9, 10]. Keinesfalls sollte das kalendarische Alter über den Nutzen oder Nicht-Nutzen einer Therapie bestimmen, sondern es muss unter</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berücksichtigung von biologischem Alter, Nebendiagnosen und individueller Lebenserwartung stets eine persönliche Beratung und ärztliche Einschätzung erfolgen [7].</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p><b>Es sollte keine nach Alter getrennte Auswertung erfolgen.</b></p>	

## Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F., S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M.S. Aapro, F. Andre, C.H. Barrios, J. Bergh, G.S. Bhattacharyya, L. Biganzoli, F. Boyle, M.J. Cardoso, L.A. Carey, J. Cortes, N.S. El Saghir, M. Elzayat, A. Eniu, L. Fallowfield, P.A. Francis, K. Gelmon, J. Gligorov, R. Haidinger, N. Harbeck, X. Hu, B. Kaufman, R. Kaur, B.E. Kiely, S.B. Kim, N.U. Lin, S.A. Mertz, S. Neciosup, B.V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, A. Prat, F. Penault-Llorca, H.S. Rugo, G.W. Sledge, C. Thomssen, D.A. Vorobiof, T. Wiseman, B. Xu, L. Norton, A. Costa and E.P. Winer. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*, 2020. 31(12): p. 1623-1649.
2. Cossetti, R.J., S.K. Tyldesley, C.H. Speers, Y. Zheng and K.A. Gelmon. 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.
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 S. A. 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, S.M., J. Baselga, S.B. Kim, J. Ro, V. Semiglazov, M. Campone, E. Ciruelos, J.M. Ferrero, A. Schneeweiss, S. Heeson, E. Clark, G. Ross, M.C. Benyunes, J. Cortes and C.S. Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(8): p. 724-34.
5. Verma, S., D. Miles, L. Gianni, I.E. Krop, M. Welslau, J. Baselga, M. Pegram, D.Y. Oh, V. Dieras, E. Guardino, L. Fang, M.W. Lu, S. Olsen, K. Blackwell and E.S. Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012. 367(19): p. 1783-91.
6. Thill, M., D. Luftner, C. Kolberg-Liedtke, U.S. Albert, M. Banys-Paluchowski, I. Bauerfeind, J.U. Blohmer, W. Budach, P. Dall, E.M. Fallenberg, P.A. Fasching, T. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, O. Gluz, N. Harbeck, J. Heil, J. Huober, C. Jackisch, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, S. Loibl, M. Lux, N. Maass, C. Mundhenke, U. Nitz, T.W. Park-Simon, T. Reimer, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, M. Untch, I. Witzel, A. Wockel, V. Muller, W. Janni and N. Ditsch. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)*, 2022. 17(4): p. 421-429.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2021.
8. Cortes, J., S.B. Kim, W.P. Chung, S.A. Im, Y.H. Park, R. Hegg, M.H. Kim, L.M. Tseng, V. Petry, C.F. Chung, H. Iwata, E. Hamilton, G. Curigliano, B. Xu, C.S. Huang, J.H. Kim, J.W.Y. Chiu, J.L. Pedrini, C. Lee, Y. Liu, J. Cathcart, E. Bako, S. Verma, S.A. Hurvitz and D.E.-B.T. Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2022. 386(12): p. 1143-1154.

9. Wallwiener, C.W., A.D. Hartkopf, E. Grabe, M. Wallwiener, F.A. Taran, T. Fehm, S.Y. Brucker and B. Kramer. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with primary breast cancer: are women  $\geq 65$  undertreated? *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016. 142(8): p. 1847-53.
10. Mislav, A.R. and L. Biganzoli. Adjuvant Systemic Therapy in Older Breast Cancer Women: Can We Optimize the Level of Care? *Cancers (Basel)*, 2015. 7(3): p. 1191-214.

## 5.9 Stellungnahme der DGGG e.V. und der AGO e.V.

Datum	16. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zu Trastuzumab Deruxtecán (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b></p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A22-80 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität [1–3].</p> <p>Zur rationalen Auswahl der Therapie werden neben den Hormonrezeptoren (HR) auch der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) und Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gen berücksichtigt. Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen daher Konsens, dass eine anti-HER2 Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist [1–4]</p> <p>Der HER2 Antikörper Trastuzumab verbesserte sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom [5]. Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab Emtansin (T-DM1) fest etabliert, das aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab besteht, der kovalent an das zytotoxische Emtansin (DM1) gebunden ist [8]. T-DM1 verlängerte in der EMILIA-Studie sowohl das PFS um 3,1 Monate als auch das OS um 5,8 Monate mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem HER2 Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Lapatinib in Kombination mit Capecitabin. Das Prinzip der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden [9]. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) besteht aus Trastuzumab, an das über eine spaltbare Verbindung (Linker) ein Topoisomerase I Hemmer als Nutzlast (Payload) gekoppelt ist. Nach Endozytose von T-DXd erfolgt Spaltung intrazellulär durch die Proteasen Cathepsin B + L. Dadurch wird eine hohe intrazelluläre Konzentration erreicht, was zur Zerstörung der HER2-positiven Tumorzelle führt. Dadurch, dass die Nutzlast, der Topoisomerase I Hemmer, membranpermeabel ist, können auch Tumorzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft erreicht werden (sog. Bystander-Effekt), die HER-2 geringer exprimieren. T-DXd konnte in einer Phase-II-Studie bereits seine hohe Effektivität bei HER2-positiven fortgeschrittenen</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mammakarzinomen, die ausgedehnt vorbehandelt waren, zeigen [10]. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 16,4 Monate. Bei 13,6% der Patienten wurde T-DXd mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung gebracht. Darauf aufbauend wurde eine randomisierte Phase-III-Studie bei fortgeschrittenen und bereits vorbehandelnden HER2-positiven Patientinnen durchgeführt [11]. Von den 524 nach dem Zufallsprinzip zugewiesenen Patientinnen betrug der Prozentsatz derjenigen, die nach 12 Monaten ohne Fortschreiten der Krankheit noch lebten, 75,8% mit Trastuzumab-Deruxtecan und 34,1% mit Trastuzumab-Emtansin (Hazard Ratio [HR] 0,28; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,22 bis 0,37; <math>P &lt; 0,001</math>). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 94,1% (bei Trastuzumab Deruxtecan und 85,9% bei Trastuzumab Emtansin (HR 0,55; 95% KI, 0,36 bis 0,86; vordefinierte Signifikanzgrenze nicht erreicht). Die Inzidenz arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse jeglichen Grades betrug 98,1% bei Trastuzumab Deruxtecan und 86,6% bei Trastuzumab Emtansin Eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 10,5% der Patienten in der Trastuzumab Deruxtecan Gruppe und bei 1,9% der Patienten in der Trastuzumab Emtansin Gruppe auf.</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich mit Trastuzumab Emtansin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG/AGO

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><b>1) Fragestellung</b></p> <p><i>Das IQWiG definiert für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Therapie erhalten hatten, T-DM1 als zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A22-80):</i></p> <p>Wir teilen die Einschätzung, dass T-DM1 gemäß nationaler und internationaler Empfehlungen und Leitlinien die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Therapie erhalten hatten, ist [2, 3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>2) Studienpool und Studiendesign</b></p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Studie DESTINY-Breast03 heran.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. <b>Studienpool und Studiendesign</b></li> <li>4. Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan wird die Studie DESTINY-Breast03 herangezogen.</li> <li>5. Die Studie DESTINY-Breast03 ist eine offene, randomisierte, 2-armige Studie, in der Trastuzumab Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin verglichen wird. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium behandelt wurden oder innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren.</li> <li>6. Insgesamt wurden 524 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja vs.</li> </ol>	<p>nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Breast03 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin verglichen wird. Die Studie wird seit August 2018 in 172 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien und Asien) durchgeführt.</p> <p>In die noch laufende Studie wurden Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium behandelt wurden oder innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren, eingeschlossen.</p> <p>Die 524 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja vs. nein) und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nein). Die Anwendung von Trastuzumab Deruxtecan bzw. Trastuzumab Emtansin entspricht der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>7. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Tod oder dem Abbruch aus anderen Gründen (beispielsweise unerwünschte Ereignisse [UEs] oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.</p> <p>8. <b>Einschränkung der Studienpopulation</b></p> <p>9. Bei der eingeschlossenen Population der Studie DESTINY-Breast03 handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium behandelt wurden oder innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhr. Dies entspricht dem zugelassenen</p>	<p>Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte mit dem Datenschnitt vom 21. Mai 2021 vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt er zudem Ergebnisse des Datenschnitts vom 25. Juli 2022 vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p><u>Limitationen der Studie DESTINY-Breast03</u></p> <p>Hinsichtlich der Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 haben 60 % der Patientinnen und Patienten bereits <math>\geq 2</math> systemische Therapien im metastasierten Stadium erhalten, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2-Therapien handelt. Ein Bezug auf die Therapieempfehlungen in Leitlinien bei HER2-positivem Brustkrebs weichen die Vortherapien in der Studie DESTINY-Breast03 somit teilweise von den Leitlinienempfehlungen ab. Diese sehen unter anderem eine duale Anti-HER-2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan als die Option der Wahl in der 1. Behandlungslinie vor. In der Studie DESTINY-Breast03 sind nur ca. 60 % der Patientinnen und Patienten mit Pertuzumab vorbehandelt. Ferner waren in der Studie DESTINY-</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet von Trastuzumab Deruxtecán. Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst allerdings ausschließlich Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die in ihrer Vorbehandlung 1 Anti-HER2-Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Anti-HER2-Therapien in der Vorbehandlung erhalten haben, sind Gegenstand der Nutzenbewertung A22-81.</p> <p>10. In der Studie DESTINY-Breast03 wurden knapp 20 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer bereits 2-mal oder häufiger mit einer Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium behandelt. Damit sind diese Patientinnen und Patienten nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Da jedoch mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Fragestellung abbilden, kann die Gesamtpopulation für die Bewertung herangezogen werden. Allerdings wäre es dem pU möglich gewesen, die relevante Teilpopulation unter Berücksichtigung der Vorbehandlung zu selektieren.</p>	<p>Breast03 knapp 20 % der Patientinnen und Patienten bereits 2-mal oder häufiger mit einer Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium behandelt. Dies entspricht einem späteren Behandlungsstadium in der Abfolge der Anti-HER2-Therapien als jenem, auf dem die vorliegende Fragestellung basiert.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinzu kommt, dass die Vorbehandlung eines Großteiles der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von den Empfehlungen der Leitlinien abweicht. Gemäß Einschlusskriterien der Studie DESTINY-Breast03 sollten die Patientinnen und Patienten zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sein. Laut Leitlinie ist eine duale Blockade aus Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan als die Option der Wahl in der 1. Behandlungslinie für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom anzusehen. Allerdings wurden in der Studie DESTINY-Breast03 nur ca. 60 % der Patientinnen und Patienten mit Pertuzumab vorbehandelt.</p> <p>11. Zudem wurden die Patientinnen und Patienten der Studie im metastasierendem Stadium wesentlich umfangreicher mit systemischen Therapien vorbehandelt als in den Leitlinien empfohlen. 60 % der Patientinnen und Patienten haben bereits <math>\geq 2</math> systemische Therapien im metastasierenden Stadium erhalten, bei denen es sich überwiegend nicht um Anti-HER-2-Therapien handelt. Eine Vorbehandlung mit Trastuzumab Emtansin, welches gemäß Leitlinie in der Regel in der Zweitlinie eingesetzt wird, war gemäß Einschlusskriterien nicht erlaubt. Detailliertere Informationen zur Art der Vorbehandlung liegen nicht vor.</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die erfolgte umfangreiche Vorbehandlung kann aber angenommen werden, dass sich die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits in einem späteren Krankheitsstadium befinden, als es für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung in der deutschen Versorgung zu erwarten ist. Darüber hinaus ist unklar, ob die umfangreiche Vorbehandlung Auswirkung auf die Wirksamkeit wie auch die Nebenwirkungen der jeweiligen verabreichten Studienmedikationen hat.</p> <p>Aus den oben beschriebenen Aspekten resultieren Unsicherheiten in Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgung, die bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 berücksichtigt werden.</p> <p>Die multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie DESTINY-Breast03 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Deruxtecan mit der von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs zu vergleichen, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden [11]. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, zu den sekundären Endpunkten gehörten Gesamtüberleben, objektives Ansprechen und Sicherheit.</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den 524 randomisierten Patientinnen betrug der Prozentsatz derjenigen, die nach 12 Monaten ohne Fortschreiten der Krankheit überlebten, 75,8% bei Trastuzumab Deruxtecan und 34,1% bei Trastuzumab Emtansin (HR 0,28; 95% KI 0,22 bis 0,37; P&lt;0,001). Der Prozentsatz der Patientinnen, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 94,1% bei Trastuzumab Deruxtecan und 85,9% bei Trastuzumab Emtansin (HR 0,55; 95 % KI, 0,36 bis 0,86; vordefinierte Signifikanzgrenze nicht erreicht). Ein Gesamtansprechen trat bei 79,7% der Patientinnen auf, die Trastuzumab Deruxtecan erhielten, und bei 34,2 % (95 % KI, 28,5 bis 40,3) der Patienten, die Trastuzumab Emtansin erhielten. Die Inzidenz arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse jeglichen Grades betrug 98,1 % bei Trastuzumab Deruxtecan und 86,6 % bei Trastuzumab Emtansin, und die Inzidenz arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse der Grade 3 oder 4 lag bei 45,1 % bzw. 39,8 %. Eine festgestellte arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 10,5 % der Patientinnen in der Trastuzumab Deruxtecan-Gruppe und bei 1,9 % der Patienten in der Trastuzumab Emtansin Gruppe auf; keines dieser Ereignisse war vom Grad 4 oder 5. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes in der Trastuzumab Deruxtecan Gruppe geringer war als in der Trastuzumab Emtansin Gruppe.</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir begrüßen, dass das IQWiG zur Nutzenbewertung die DSTINY-Breast03 Studie heranzieht, teilen allerdings die Bedenken in Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgung nicht. Letztlich war die Mehrheit der Patientinnen leitlinienentsprechend therapiert worden. <i>In praxi</i> lassen sich auch in Deutschland aus vielerlei Gründen (Komorbiditäten, Patientenwunsch etc.) die Leitlinien nicht bei allen Patientinnen immer umsetzen. Die Studienergebnisse ergeben keinen Anhalt dafür, dass bei den nicht optimal vorbehandelten Patientinnen ein geringerer Vorteil der Prüfsubstanz gegenüber der Vergleichstherapie besteht. Im Sinne der optimalen Versorgung unserer Patientinnen ist deshalb unter Annahme der Übertragbarkeit die effektivste Therapie zu unterstützen. Versorgungsdaten aus der deutschen Therapielandschaft (PRAEGNANT) zeigen, dass lediglich 51,3% der HER2-positiven Patientinnen T-DM1 leitlinienkonform in der 2. fortgeschrittenen Therapielinie erhalten hatten [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Studienergebnisse sind auf die deutsche Therapielandschaft übertragbar.</b></p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>3) Verzerrungspotential</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben, merkt allerdings kritisch die Aussagesicherheit der Studienergebnisse an.</i></p> <p><b>12. Verzerrungspotenzial</b></p> <p>13. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast03 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie DESTINY-Breast03 ist nur für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben niedrig.</p> <p>Unabhängig von dem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund von Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgung reduziert. Insgesamt wird daher für alle Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, z. B. für einen Zusatznutzen, vergeben.</p> <p>Wie oben bereits angesprochen, können wir dies nicht nachvollziehen. Letztlich war die Mehrheit der Patientinnen leitlinienentsprechend therapiert worden. <i>In praxi</i> lassen sich auch</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Trastuzumab-Deruxtecan in einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin verglichen.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE, wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt.</p> <p>Insgesamt wird für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Deutschland aus vielerlei Gründen (Komorbiditäten, Patientenwunsch etc.) die Leitlinien nicht bei allen Patientinnen zu 100% umsetzen. Versorgungsdaten aus der deutschen Therapielandschaft (PRAEGNANT) zeigen, dass lediglich 51,3% der HER2-positiven Patientinnen T-DM1 leitlinienkonform in der 2. fortgeschrittenen Therapielinie erhalten hatten [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Kein nachvollziehbares Verzerrungspotential.</b></p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>4) Ergebnisse</b></p> <p>- <b>Mortalität</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht den signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben durch T-DXd, konstatiert aber eine Effektmodulation durch das Lebensalter und postuliert, dass sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin finden würde.</i></p> <p>14. <b>Ergebnisse</b></p> <p>15. <b>Mortalität</b></p>	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>16. Gesamtüberleben</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.</p> <p>Wir widersprechen dem IQWiG bei dieser <i>ex post</i> vorgenommenen Unterteilung der Patientinnen nach dem kalendarischen Alter. Es ist in nationalen wie internationalen Empfehlungen und Leitlinien gerade in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nicht mehr üblich, die Therapie an definierten Grenzpunkten des kalendarischen Lebensalters zu orientieren [1–4]. Indikationen anhand des Alters basieren allenfalls auf dem biologischen Alter.</p>	<p>Trastuzumab Emtansin eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen &lt; 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien resultiert hieraus eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem haben zahlreiche Untersuchungen aufgezeigt, dass Patientinnen mit einem höheren Alter eine schlechtere Prognose haben, weil gerade in dieser Altersgruppe von einer leitliniengerechten Therapie häufiger abgewichen wird [13, 14]. Somit ist eine Einteilung nach Altersklassen unter und über 65 Jahre nicht nur biologisch nicht nachvollziehbar, sondern gefährlich. Die hier angewendete Unterteilung würde eine Benachteiligung von Patientinnen darstellen, die über 65 Jahre sind und auch von der Therapie profitieren könnten. Dies wäre eine aus unserer Sicht beispiellose Diskriminierung älterer Patientinnen ohne jegliche medizinische Grundlage.</p> <p><b>- Morbidität</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Körperbild sowie für die Endpunkte allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs) und Übelkeit (schwere UEs) sowie Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) und Unwohlsein (UEs) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Demgegenüber konstatiert das IQWiG für die Endpunkte Beschwerden im Armbereich, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der</i></p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils <math>\geq 10</math> Punkte und <math>\geq 15</math> Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs), Unwohlsein (UEs), Rollenfunktion, kognitive Funktion, Thrombozytenzahl erniedrig, Pyrexie und Nasenbluten statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Für die übrigen Endpunkte, insbesondere für SUEs, schwere UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sowie globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, sexuelle Aktivität, und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</i></p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><b>Symptomatik</b></p> <p>Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen.</p> <p>Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö</p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</p>	<p>Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast03 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.</p> <p>In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Des Weiteren, fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde und keine Angaben vorliegen, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p>Symptome im Armbereich</p> <p>Für den Endpunkt Symptome im Armbereich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p>Belastung durch Haarausfall</p> <p>Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf ist unklar; bereits bis zum 1. Erhebungszeitpunkt sinkt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung drastisch. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.</p> <p><b>Weitere Endpunkte zur Symptomatik</b></p> <p>Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	<p>Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p>Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Symptome im Armbereich zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor, da hier deutlich weniger Patientinnen in die Analysen eingegangen sind und der Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar ist. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen.</p> <p><b>Rollenfunktion</b></p> <p>Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt auf einen</p>	<p><b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b></p> <p>Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte operationalisiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für die vorliegende Bewertung werden daher auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p><i>Kognitive Funktion</i></p> <p>Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung zu Studienbeginn vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine viszerale Erkrankung vorlag, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.</p> <p><i>Körperbild</i></p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast03 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte oder <math>\geq 15</math> Punkte vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte Rollenfunktion und Kognitive Funktion zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für die weiteren Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala Freude an Sex liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen Skalen lässt sich insgesamt kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-</p>



Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.</p> <p><b><i>SUEs, schwere UEs (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UEs</i></b></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Deruxtecán im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p><i>Herzerkrankungen (schwere UEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Deruxtecán im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.</p> <p><i>Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von</p>	<p>In der Studie DESTINY-Breast03 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecán.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die spezifischen Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert (schwere UE), Alaninaminotransferase erhöht (schwere UE), Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE), Nasenbluten (UE) und Pyrexie (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecán vor.</p> <p>Hinsichtlich der spezifischen UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Übelkeit (schwere UE), Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UE),</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs), Übelkeit (schwere UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs) und Übelkeit (schwere UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p><i>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs), Unwohlsein (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) und Unwohlsein (UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren</p>	<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UE) und Unwohlsein (UE) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UE) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin ein Vorteil feststellen.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p><i>Nasenbluten (UEs), Pyrexie (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Nasenbluten (UEs) und Pyrexie (UEs) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p>Wir können die Unterschiede bei Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö, Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs) und Übelkeit (schwere UEs) sowie Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) und Unwohlsein (UEs) nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei um unter antineoplastischer Systemtherapie nicht selten beobachtete und vor allem transiente Nebenwirkungen, die sich mit adäquater supportiver Therapie effektiv behandeln lassen und in einem sinnvollen Verhältnis zur höheren Wirksamkeit der Prüfsubstanz stehen. [15].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Keine artifizielle Einteilung anhand des kalendarischen Lebensalter. Unerwünschte Wirkungen zumeist vorübergehend und supportiv gut zu behandeln.</b>	
	<p>Anmerkung:</p> <p><b>1) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</b></p> <p><i>Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sei ein Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin allerdings nicht belegt.</i></p> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b></p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffs Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.</p> <p>Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist der Zusatznutzen nicht belegt. Aufgrund der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben wird der Zusatznutzen nach Alter getrennt abgeleitet.</p> <p>Für die weiteren Endpunktkategorien zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab Deruxtecan in einzelnen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie auch bei einzelnen spezifischen UEs unterschiedlicher Schweregrade und mit unterschiedlichem teilweise erheblichem Ausmaß (jeweils Anhaltspunkte). Hinzu kommen mehrere negative Effekte in der Kategorie Symptomatik für Endpunkte zu gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Appetitverlust) mit teilweise beträchtlichem Ausmaß (jeweils Anhaltspunkte).</p> <p>Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin. Für Patientinnen und Patienten <math>\geq 65</math> Jahre ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin nicht belegt.</p> <p>Wir widersprechen dem IQWiG bei dieser <i>ex post</i> vorgenommenen Unterteilung der Patientinnen nach dem kalendarischen Alter. Es ist in nationalen wie internationalen Empfehlungen und Leitlinien nicht mehr üblich, die Therapie an definierten Grenzpunkten des kalendarischen Lebensalters zu orientieren [1–4]. Indikationen anhand des Alters basieren allenfalls auf dem biologischen Alter. Zudem haben zahlreiche Untersuchungen aufgezeigt, dass Patientinnen mit einem höheren Alter eine schlechtere Prognose haben, weil gerade in dieser Altersgruppe von einer leitliniengerechten Therapie häufiger abgewichen wird [13, 14]. Somit ist eine Einteilung nach Altersklassen unter und über 65 Jahre nicht nur biologisch nicht nachvollziehbar, sondern gefährlich. Die hier angewendete Unterteilung würde eine Benachteiligung von Patientinnen darstellen, die über 65 Jahre sind und auch von der Therapie profitieren könnten. Dies wäre eine aus unserer Sicht</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispiellose Diskriminierung älterer Patientinnen ohne jegliche medizinische Grundlage.</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A22-80 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der statistisch signifikanten, klinisch relevanten und bislang noch nicht dagewesenen Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Trastuzumab Deruxtecan ungeachtet des kalendarischen Alters.</p> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 94,1% (bei Trastuzumab Deruxtecan und 85,9% bei Trastuzumab-Emtansin (HR 0,55; 95% KI, 0,36 bis 0,86). Nach den vom IQWiG im Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0.86) innerhalb des Schwellenwerts für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><b>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab Deruxtecan als Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom ungeachtet des kalendarischen Alters.</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. In der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In Bezug auf den Vorteil im Gesamtüberleben besteht aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.</p> <p>Im Ergebnis wird vom G-BA für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin bei der Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ungeachtet des kalendarischen Alters.</b>	metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

## Literatur

1. Thill M, Lüftner D, Kolberg-Liedtke C et al (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 17(4):421–429. doi:10.1159/000524789
2. Onkologie L S3-Leitlinie Mammakarzinom
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
4. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, Kirshner JJ, Krop IE, Lin NU, Morikawa A, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Davidson NE (2022) Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 40(23):2612–2635. doi:10.1200/JCO.22.00519
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
6. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366(2):109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
7. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372(8):724–734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
8. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D-Y, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367(19):1783–1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
9. Díaz-Rodríguez E, Gandullo-Sánchez L, Ocaña A, Pandiella A (2021) Novel ADCs and Strategies to Overcome Resistance to Anti-HER2 ADCs. *Cancers (Basel)* 14(1). doi:10.3390/cancers14010154
10. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im S-A, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(7):610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
11. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng L-M, Petry V, Chung C-F, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang C-S, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA (2022) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
12. Michel LL, Hartkopf AD, Fasching PA, Kolberg H-C, Hadji P, Tesch H, Häberle L, Ettl J, Lüftner D, Wallwiener M, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Volz B, Huebner H, Wimberger P, Hielscher C, Mundhenke C, Kurbacher C, Wuerstlein R, Untch M, Overkamp F, Hooper J, Janni W, Taran F-A, Lux MP, Wallwiener D, Brucker SY, Schneeweiss A, Fehm TN (2020) Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Previous Treatment with Pertuzumab. *Cancers (Basel)* 12(10). doi:10.3390/cancers12103021

13. Fietz T, Zahn M-O, Köhler A, Engel E, Frank M, Kruggel L, Jänicke M, Marschner N (2018) Routine treatment and outcome of breast cancer in younger versus elderly patients: results from the SENORA project of the prospective German TMK cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 167(2):567–578. doi:10.1007/s10549-017-4534-8
14. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos A-T, Vlastos G (2007) Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 25(14):1858–1869. doi:10.1200/JCO.2006.10.4208
15. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 27. Februar 2022

### 5.10 Stellungnahme des vfa

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Trastuzumab Emtansin aufgeführt. Das IQWiG unterteilt hier wegen der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben nach Alter: Patient:innen unter 65 Jahren, für die es aufgrund von Vorteilen im Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet und Patient:innen ab 65 Jahren, für die ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Unter anderem wegen Vorteilen im Gesamtüberleben, im PFS und in der Lebensqualität beansprucht der Hersteller im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patient:innen.</p>	
<p><b>IQWiG-Subgruppenanalysen ohne Berücksichtigung von Limitationen</b></p> <p>Bei der Ausweisung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nimmt das IQWiG eine weitere Unterteilung in Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren und ab 65 Jahren vor. Dabei wurden jedoch die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt. Insgesamt muss daher die vorgenommene Unterteilung in Subgruppen nach Alter stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast03 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p> <p>Der G-BA sollte diese Unterteilung kritisch hinterfragen und die Bewertung unter Berücksichtigung der deutlichen Vorteile beim Gesamtüberleben in der gesamten Studienpopulation sowie der in seiner Beschlusspraxis bislang üblichen Einstufung für solche Effekte vornehmen.</p>	<p>Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen &lt; 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien verbleibt jedoch eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.</p>
<p><b>Operationalisierung der Verschlechterung</b></p> <p>Der Hersteller hat für Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Endpunkt Gesundheitszustand Analysen zur erstmaligen Verschlechterung und zur bestätigten Verschlechterung vorgelegt. Unabhängig von den jeweiligen Vor- und Nachteilen der Operationalisierungen wäre es wünschenswert, wenn beide bei Einreichung Berücksichtigung finden würden. Das wäre unter anderem angebracht, da beide Operationalisierungen grundsätzlich patientenrelevant sind, wie auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung dargestellt.</p>	<p>Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast03 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.</p> <p>In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Des Weiteren, fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und keine Angaben vorliegen, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p>Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p>

## 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:	

### 5.11 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan, 1 Vorthherapie
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms und das erste Verfahren zu diesem Antikörper-Drug-Konjugat. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen zur Monotherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe n</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatz- nutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> <th>Weitere Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Trastuzumab Emtasin</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>&lt;65 Jahre</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>≥65 Jahre</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				Subgruppe n	ZVT	pU		IQWiG			Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit	Weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	-	Trastuzumab Emtasin	beträchtlich	Hinweis	<65 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt	≥65 Jahre	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Subgruppe n	ZVT	pU				IQWiG																						
		Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit	Weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit																						
-	Trastuzumab Emtasin	beträchtlich	Hinweis	<65 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt																						
				≥65 Jahre	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Patient*innen, die für eine gezielte Therapie mit PARP- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie DESTINY-Breast03 zum Vergleich von Trastuzumab Deruxtecan vs Trastuzumab Emtansin.</li> <li>• Trastuzumab Deruxtecan führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag unter Trastuzumab Deruxtecan etwas höher als unter Trastuzumab Emtansin. Besonders zu beachten sind das erhöhte Risiko für eine NeutropenieÜbelkeit und Erbrechen sowie das mögliche Auftreten einer Pneumonitis.</li> <li>• Der IQWiG-Bericht wird eine Subgruppenbildung aufgrund des Alters vorgeschlagen. Für Pat. im Alter <math>\geq 65</math> Jahre sei der Zusatznutzen nicht belegt. Dieser Vorschlag ist aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen in dieser Altersgruppe (n=15) nicht gut begründet. Darüber hinaus sind die Unterschiede in der Ansprechrate und beim progressionsfreien Überleben zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan nicht unterschiedlich zwischen jüngeren und älteren Pat.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Aufgrund der Daten von DESTINY-Breast 03 löst Trastuzumab Deruxtecan den bisherigen Standard Trastuzumab Emtansin als neuen Standard in dieser Indikation ab.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Pat. haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5].</p> <p>Nach Vorbehandlung in der metastasierten Situation mit Trastuzumab und einem Taxan wird nachfolgend der Einsatz von Trastuzumab Emtansin empfohlen [6].</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Trastuzumab Deruxtecan besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und einem Topoisomerase-Inhibitor. In der einarmigen Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 führte Trastuzumab Deruxtecan in der Erstpublikation zu einer Remissionsrate von 60,9% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 16,4 Monaten [7].</p> <p>Aktuelle Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie zur systemischen Therapie beim HER2+ Mammakarzinom sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2+ Mammakarzinom nach einer systemischen Vortherapie</i></b></p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )		
Cortes, 2022 [8], Dossier	HER2+, 1 Vortherapie	Trastuzumab Emtansin	Trastuzumab Deruxtecan	524	34,2 vs 79,7 <sup>6</sup>  p < 0,001	6,8 vs n.e.  0,28 <sup>7</sup>  p < 0,000001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup>  0,55  p = 0,007		
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan war bereits im Januar 2021 auf der Basis einer Phase-II-Studie für die EU zugelassen worden.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastuzumab Emtansin</li> </ul>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast03, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich versus Trastuzumab Emtansin. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p> <p>Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 21. Mai 2021.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit einer Anti-HER2 basierten Therapie behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 vorgelegt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat.mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum ersten Datenschnitt war der Median der Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag unter Trastuzumab Deruxtecan bei <b>80,8%</b> vs</p>	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen &lt; 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>73,7%</b> unter Trastuzumab Emtansin.	Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen $\geq 65$ Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien resultiert hieraus eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigte eine signifikante Verlängerung (<b>6,8 vs Median nicht erreicht</b>). Der Unterschied war statistisch signifikant (HR 0,28; <math>p &lt; 0,000001</math>). Die Remissionsrate liegt im Trastuzumab Deruxtecan-Arm ebenfalls signifikant höher als in der Kontrolle (<b>34,2 vs 79,7</b>).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast03 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis ersten Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder dem Tod der Patientinnen oder Patienten ungeachtet der Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Kriterien, Version 1.1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2.            Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels des validierten Fragebogens EQ-5D VAS erfasst. Hier zeigte sich ein Trend bei der erstmaligen Verschlechterung zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan (HR 0,7549; p = 0,0608). Einzelne Symptome des Patient-Reported Outcome wurden mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich bei Übelkeit / Erbrechen sowie bei Appetitlosigkeit signifikante Unterschiede zuungunsten von Trastuzumab Deruxtecan.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität liegen bezüglich der Symptomatik Vor- als auch Nachteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt für die Endpunktkategorie Morbidität kein eindeutiger Vor-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor.</p> <p>Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit 45,1% im Trastuzumab Deruxtecan-Arm etwas höher als im Trastuzumab Emtansin-Arm mit 39,8%. Schwere Nebenwirkungen, die unter Trastuzumab Deruxtecan häufiger und bei &gt;5% der Patientinnen auftraten, waren Neutropenie (19,1%), Thrombozytopenie (7,0%), Übelkeit und Erbrechen (8,2%) sowie Fatigue (5,1%). Eine Nebenwirkung, die besonderer Aufmerksamkeit bedarf, ist die Pneumonitis. Sie trat unter Trastuzumab Deruxtecan in der Zulassungsstudie bei 27 Patientinnen auf (10,5%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag mit 13,6% im Trastuzumab Deruxtecan-Arm höher als unter Trastuzumab Emtansin mit 7,3%.</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen wird für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere UE ein Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein signifikanter Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen sowohl Vor- als auch Nachteile. Zusammenfassend zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin auf.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG schlägt eine Subpopulation aufgrund des Alters vor und sieht keinen Zusatznutzen für Pat.in der höheren Altersgruppe <math>\geq 65</math> Jahre präspezifiziert.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan <span style="float: right;">3</span></p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei Pat. mit metastasiertem, HER2+ Mammakarzinom wurden in den letzten Jahren mehrere neue Arzneimittel zugelassen. Ein wichtiger Schritt war die Zulassung von Trastuzumab Emtansin. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein signifikanter Vorteil dieses Antikörper-Konjugates gegenüber Lapatinib/Capecitabin [6]. Diese Entwicklung wird mit einem weiteren Antikörper-Konjugat fortgeführt. Trastuzumab wurde jetzt mit einem Topoisomerase-Inhibitor gekoppelt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p>	Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. In Verbindung mit den zusätzlichen Limitationen der Studie DESTINY-

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Hier zeigte sich ein sehr deutlicher Effekt zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan mit einer Hazard Ratio von 0,28. Auch die Ansprechrate wurde mehr als verdoppelt.</p> <p>Ein positiver Effekt zeigte sich ebenfalls bei der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings waren bei 524 Patientinnen beim Datenschnitt (erfreulicherweise) erst 88 Ereignisse aufgetreten. Deshalb sollten diese Daten vorsichtig interpretiert werden.</p> <p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>Im IQWiG-Bericht wird eine Subgruppenbildung auf der Basis des präspezifizierten Parameters <math>\leq 65</math> Jahre vorgeschlagen. Dieser Vorschlag ist kritisch zu sehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Gruppe der älteren Studienteilnehmerinnen <math>\geq 65</math> Jahre war klein und umfasste nur 106 Patientinnen (20,2%).</li> <li>- In dieser Subgruppe waren die Unterschiede zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan sowohl in der Ansprechrate als auch beim progressionsfreien Überleben genauso ausgeprägt wie bei den jüngeren Patientinnen.</li> <li>- Es gibt beim Mammakarzinom keine biologische Rationale für einen Altersschnitt bei 65 Jahren, anders als z. B. bei der Differenzierung zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen.</li> </ul>	<p>Breast03 hinsichtlich der erfolgten Vortherapien resultiert hieraus eine relevante Unsicherheit in Bezug auf die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation.</p> <p>In der Kategorie Morbidität liegen bezüglich der Symptomatik Vor- als auch Nachteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt für die Endpunktkategorie Morbidität kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin vor.</p> <p>Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Lebensqualität feststellen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen wird für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere UE ein Vorteil für Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE liegt kein signifikanter Unterschied vor. In Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse bestehen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsrate war in den beiden Studienarm etwa gleich, tendenziell etwas höher unter Trastuzumab Deruxtecan. Wichtig in der Betreuung der Pat. ist die obligate, intensive, antiemetische Prophylaxe. Ebenso wichtig ist die Observation der spezifischen Nebenwirkung der Pneumonitis. Diese Nebenwirkung kann die Lebensqualität der Patientinnen deutlich beeinträchtigen.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan löst Trastuzumab Emtansin als bisherigen Standard in der Therapie von Pat. mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs ab, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.</p>	<p>sowohl Vor- als auch Nachteile. Zusammenfassend zeigen die Endpunkte der Nebenwirkungen überwiegend Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin auf.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich Vorteile im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen. In der Symptomatik, im Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In Bezug auf den Vorteil im Gesamtüberleben besteht aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Studienpopulation. Ferner liegen Unsicherheiten bezüglich der Vortherapien der in die Studie DESTINY-Breast03 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aus diesen Gründen lässt sich Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtbetrachtung nicht sicher quantifizieren.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_2\\_6\\_Therapiealgorithmen.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_2_6_Therapiealgorithmen.pdf)
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. 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)
7. 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)
8. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al.: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 24:386:1143-1154, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022)
9. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-342-1>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Trastuzumab-Deruxtecan**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Dezember 2022  
von 10.00 Uhr bis 10.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

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

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

Frau Briswalter  
Frau Dr. Rancea

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

Frau Dr. Benzinger  
Frau Wecht

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

Herr Finzsch  
Herr Hack

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

Herr Dr. Johannes  
Frau Posnanski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes-Tilz  
Frau Specht

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

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

Zunächst möchte ich Ihnen kurz unser Team vorstellen. Mit mir zusammen in einem Raum in unserem Büro in München sitzen Dr. Jacob Menzler – er hat als Market-Access-Manager das Dossier verantwortet –, Privatdozent Dr. Jürgen Hess, der seitens der Medizin die Dossiererstellung begleitet hat, und Dr. Robert Bauer, der als Mathematiker die Anfertigung der statistischen Analysen betreut hat. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch; ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei Daiichi Sankyo. Gemeinsam wollen wir mit Ihnen heute die beiden Nutzenbewertungen von Trastuzumab-Deruxtecan diskutieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10:57 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-078 Trastuzumab Deruxtecan**

Stand: Juli 2022

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

### Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a)

zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem 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. zur 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

#### **Beschlüsse 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:	
Trastuzumab Deruxtecan L01FD04 Enhertu	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine oder mehr als eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.
<b>Zytotoxische Chemotherapien:</b>	
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> </ul>
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"> <li>- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</li> </ul> Endoxan überzogene Tabletten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</li> </ul>

<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"> <li>- Mammakarzinom</li> </ul> <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"> <li>- Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</li> </ul>
<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>Ifosfamid L01AA06 Holoxan®</p>	<p><u>Mammakarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapieresistenten bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</li> </ul>
<p>Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®</p>	<p><u>Mammakarzinome</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.</li> </ul>

<p>Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.</p> <p>Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom</li> </ul>
<p>Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®</p>	<p>Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.</p>
<p>nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®</p>	<p>Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel-GRY®</p>	<p>Mammakarzinom</p> <p>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).</p> <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel-GRY® indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®</p>	<p>Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)</li> </ul>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®</p>	<p>Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, [...]</li> </ul>
<p>Vinorelbin L01CA04 Navelbine®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>

<b>HER2-gerichtete Therapien</b>	
Lapatinib L01XE07 Tyverb®	<p>Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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).</li> <li>- 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).</li> </ul>
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<p><u>Metastasierter Brustkrebs</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> <li>- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</li> </ul>
Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	<p>Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder</li> <li>- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-078 (Trastuzumab Deruxtecan  
[DS-8201a, T-DXd])**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 23. April 2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	9
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	32
Referenzen .....	34

## 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  $\geq 18$  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<sup>14–17</sup> and 6 cohort studies<sup>18–23</sup>)

### 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 <sup>17</sup>	Cohort	2000.07–2007.01	59	23	T+CT
Extra 2010 <sup>18</sup>	Cohort	2002.01–2005.03	107	70	T+CT (94%)/ET (22%)
Hammerman 2015 <sup>19</sup>	Cohort	2010.01–2013.08	64	93	T+CT (80%) ET (20%) vs L+Cap
Jackisch 2014 <sup>20</sup>	Cohort	2000.01–2010.06	261	157	T+CT (80%)/ET or MT (18%)
Kimberly 2010 <sup>13</sup>	RCT	2005.11–2006.11	148	148	T+L vs L
Montemurro 2008 <sup>21</sup>	Cohort	2002.12–2007.03	83	112	T+CT
Nadia 2016 <sup>14</sup>	RCT	2010.08–2013.04	339	169	A+V vs T+V
Negri 2014 <sup>22</sup>	Cohort	2006.08–2009.12	96	197	NA
von Minckwitz 2009 <sup>16</sup>	RCT	2003.09–2007.06	78	78	T+Cap vs Cap
Xaiver 2015 <sup>15</sup>	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, viroline; NA, not available; Cap, capecitabine; L, lapatinib; MT, monotherapy trastuzumab; RCTs, randomized controlled trials.

Qualität der Studien:

RCTs:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kimberly 2010	?	?	+	+	+	+	?
Nadia 2016	+	+	+	?	+	+	?
Von minckwitz 2009	+	?	+	+	+	?	?
Xavier 2015	?	+	+	+	+	+	?

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	
Cancello 2009 [17]	*	*	*	*		*	*	*	*****
Exra 2010 [18]	*	*	*	*		*	*	*	*****
Hammernan 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)

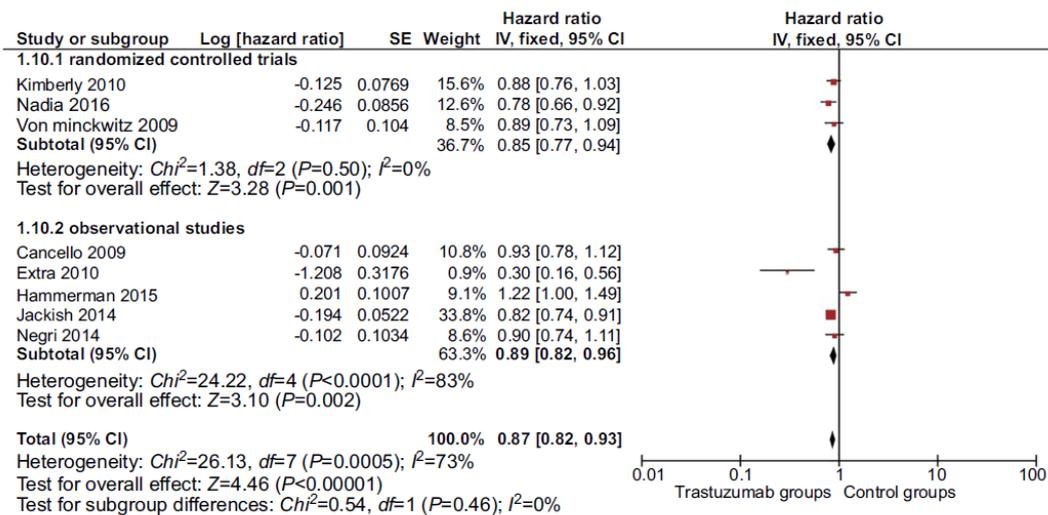


Figure 5 Forest plot: overall survival.

- 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), I<sup>2</sup> value was 0
- diarrhea (3 RCT): RR 0.66 (95% CI: 0.18-2.43; I<sup>2</sup>=98% (Figure 6)
- rash: RR 0.33 (95% CI: 0.06–1.93), I<sup>2</sup> not reported
- CNS metastasis: 1.08 (95% CI: 0.53–2.22), (Figure 7)

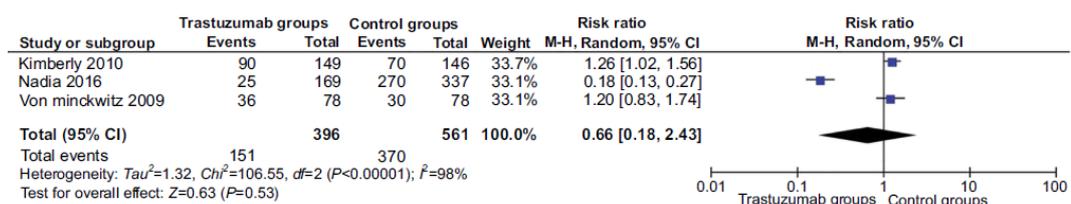


Figure 6 Forest plot: diarrhea.

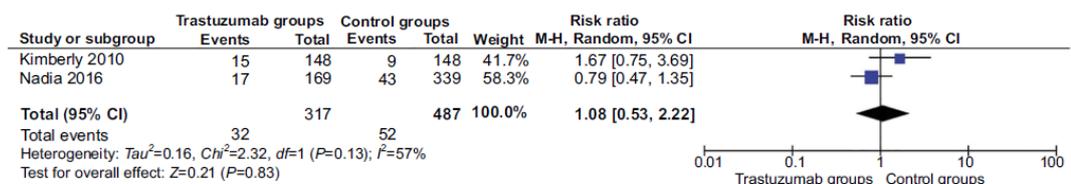


Figure 7 Forest plot: CNS metastasis.

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 regimens 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
<b>General rating</b>	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 Evidence-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	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
<b>EK</b>	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

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

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

Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. Auch wenn die Gruppen insgesamt klein sind, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Sanierung.

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

Wenn im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist und somit der Lokalbefund nicht operabel ist, sollte bei endokrin responsiven Tumoren (basierend auf der Immunhistochemie des Lokalrezidivs) die endokrine Therapie eingeleitet werden. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern. Ggf. ist eine operative Sanierung im Anschluss möglich. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder einer antihormonellen Therapie (bei Er+ ) erwogen werden ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.  Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).
	Starker Konsens
5.18.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens

5.19.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.
	Starker Konsens
5.20.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
5.21.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens
5.22.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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 Inoperabilität 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.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>1b</b>	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
<b>EK</b>	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.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>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.</p>
	Starker Konsens

## Modifikation der Chemotherapie

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

### 5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

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

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>1b</b>	Quelle: [1075]
	Konsens

5.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	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 trastuzumab<sup>2</sup> 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).

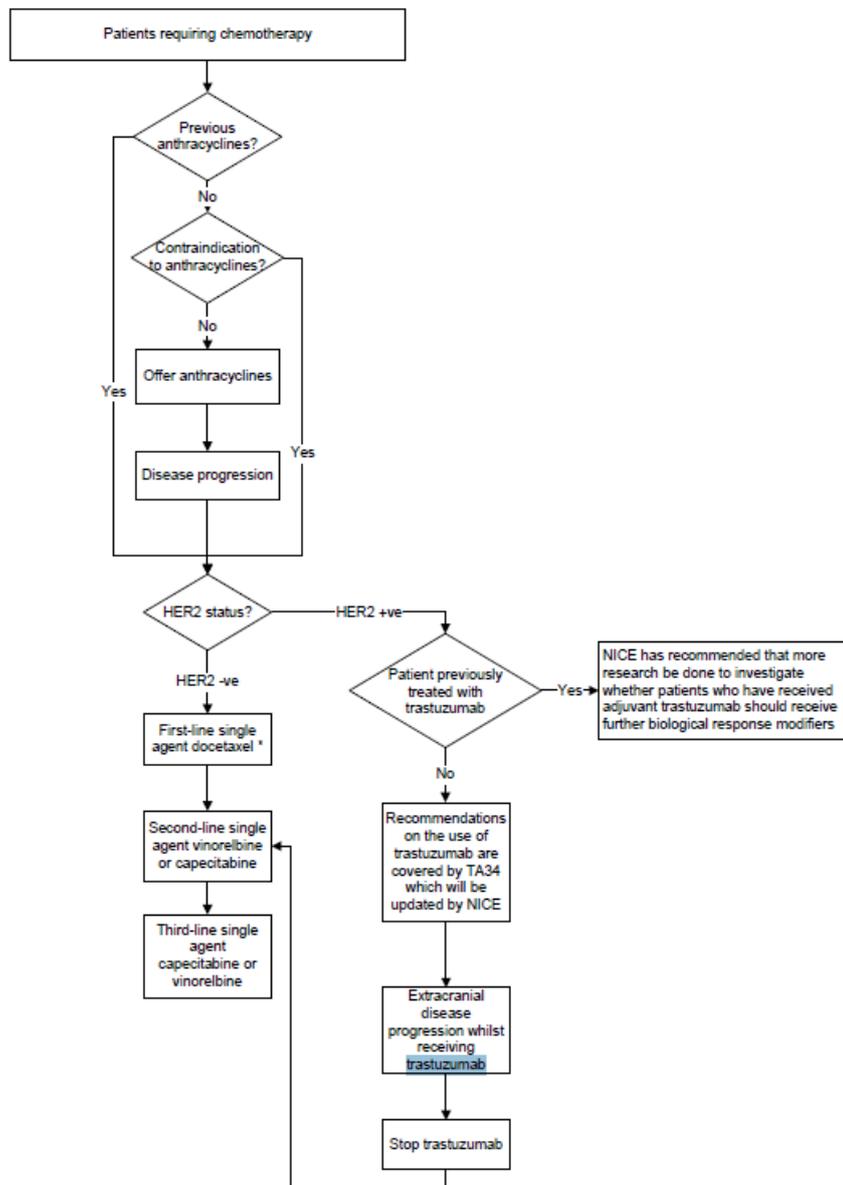
Limited data from a post-RCT analysis (Tripathy et al. 2004) showed no significant improvements in safety or efficacy for women with disease progression who continued TRZ combined with different chemotherapies when compared with women in whom TRZ was given for the first time after their disease progressed 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
<b>Evidence based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal consensus</b>	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.
<b>Informal consensus</b>	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").
<b>No recommendation</b>	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
<b>Strong</b>	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.
<b>Moderate</b>	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.
<b>Weak</b>	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 <sup>1</sup>

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]

<sup>1</sup> 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.

2	(breast[ti] OR mamma*[ti])
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("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](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](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](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](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](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>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-078**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 11.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die **zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt** wurden

**Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von „erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden“?**

**Vorbemerkung**

Die Fragestellungen lassen nur Aufzählungen der grundsätzlichen Optionen ohne Präferenzangabe zu. Für eine Differenzierung ist eine präzisere Angabe der Patientenmerkmale insbesondere der Vorbehandlungen, auch des Hormonrezeptorstatus erforderlich. Aus der Fragestellung muss auch hervorgehen, ob eine endokrine Therapieoption besteht.

Die Auswahl einer Zweit- oder Drittlinientherapie erfolgt nach:

- Art der stattgehabten Vortherapie
- Ergebnis der Vortherapie(n) einschließlich Zeit bis zur Progression
- Hormonrezeptorstatus, Menopausenstatus, endokrine Vortherapie

Die Belastbarkeit der Patientinnen ist abhängig vom Allgemeinzustand und der Komorbidität und ist für die individuelle Entscheidung sehr relevant. Im Rahmen einer Studie sollte dies jedoch durch die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien geklärt sein und ist daher für die Fragestellung hier verzichtbar.

Vorschlag B-078 (zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden):

Die Definition sollte sein:

- Progression nach/unter Vorbehandlung mit Trastuzumab/Pertuzumab/Taxankombination.

**Begründung für die Vorschläge zur Fragestellung:**

Die duale Her-2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab kombiniert mit einem Taxan ist nach deutschen und US-amerikanischen Leitlinien (1;2) in der Erstlinie unabhängig vom Hormonrezeptorstatus die bevorzugte Standardtherapie. Dies bewirkt gegenüber einer Trastuzumab/Taxan-Kombination eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (3).

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) wurde in der Zweitlinie bisher nicht nach Trastuzumab/Pertuzumab/Taxan untersucht, nach Vorbehandlung mit Trastuzumab/Taxan bewirkt T-DM1 aber eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Lapatinib/Capecitabin (4) und wird in der deutschen S-3-Leitlinie als einzige evidenzbasierte Option für die Zweitlinientherapie empfohlen (1).

### Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 11.05.2020

### Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die **zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt** wurden

Daraus würden sich für die Fragestellung 2020-B-078 folgende Vorschläge ergeben:

- Die beste Evidenz besteht für die Sequenz Trastuzumab/Pertuzumab/Taxan gefolgt von T-DM1. Die Fragestellung sollte diese Evidenz berücksichtigen, was dann auch die Frage nach der Standardtherapie beantworten würde (T-DM1).
  - Docetaxel alle 3 Wochen oder Paclitaxel weekly +Trastuzumab + Pertuzumab
  - Vinorelbin oder Capecitabine oder nabPaclitaxel +Trastuzumab + Pertuzumab
  - Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (wenn Rezidiv innerhalb von 6 Monaten)

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Belastbarkeit der Patientin, Intervall bis zum Rezidiv.

### Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf) (letzter Zugriff: 28. April 2020). AWMF-Registernummer: 032-045OL; Langversion 4.3, Stand: Februar 2020.
2. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (letzter Zugriff: 7. Mai 2020, Zugangsdaten erforderlich). National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Version 3.2020, 6. März 2020.
3. Swain SM, Miles D, Kim S-B et al.: End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl.): 1020.
4. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367: 1783-1791.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**Verfahrens-Nr: 2020-B-078**

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden

**1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von „erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden“?**

Zusammenfassung

Die Rezidivrate beim frühen, HER2-positiven Mammakarzinom ist in den letzten Jahren durch den konsequenten Einsatz von Anti-HER2-Antikörpern in der (neo)adjuvanten Therapie gesunken. Weitere, in den letzten beiden Jahren neu zugelassene Arzneimittel für die adjuvante Therapie können zukünftig zu einer weiteren Verbesserung der Prognose führen.

Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden, wird in deutschen und internationalen Leitlinien die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) als Standard empfohlen. Bei Hormonrezeptor-positiven Patienten kann die endokrine Therapie fortgesetzt werden.

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden, ist Trastuzumab Emtansin (T-DM1).

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Standard in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden.

Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor.

### **Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden

### Stand des Wissens

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5]. Eine weitere Verbesserung der Prognose kann durch den im September 2018 von der EMA zugelassenen und im Dezember 2019 in Deutschland eingeführten Pan-HER-Inhibitor Neratinib und das im November 2019 zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansin erreicht werden [6, 7].

Pertuzumab in Kombination mit Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist bereits zugelassen bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben [8]. Aufgrund des breiten Einsatzes von Anti-HER2-Antikörpern in der (neo)adjuvanten Therapie wird diese Patienten kleiner.

Die Fragestellung des G-BA mit der Bedingung einer Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan entspricht den Einschlusskriterien von EMILIA, einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) gegenüber Trastuzumab + Lapatinib. Trastuzumab Emtansin gehört zu den Antikörper-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Emtansin (DM1) ist ein Maytansinoid, funktionell ein Mikrotubulus-Inhibitor [9].

In der Zulassungsstudie mit 991 Patienten führte Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib/Capecitabin zur

- Steigerung der Remissionsrate (43,6 vs 30,8%)
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (9,4 vs 6,4 Monate; Hazard Ratio 0,65; p <0,001)
- Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (29,9 vs 25,9 Monate; Hazard Ratio 0,75; KI 0,64-0,88).
- Erniedrigung der Rate schwerer unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 (48 vs 60%).

Häufigste Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 war eine Thrombozytopenie (14%), gefolgt von einer Erhöhung der SGOT (5%) und Anämie (4%).

Trastuzumab Emtansin wird in aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien in dieser Therapieindikation empfohlen [10 - 13].

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden

- 2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja

Weitere Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität und Unverträglichkeiten vorheriger Therapien berücksichtigt. Das führt aber nicht zur Empfehlung einer weiteren oder anderen Standardtherapie.

## Referenzen

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)

### Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan in Kombination oder separat behandelt wurden

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. 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)
10. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf). Zugegriffen: 05. März 2020
11. 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>
12. 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
13. 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)