

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	17. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) A23-07
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

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 Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) mit der Auftragsnummer A23-07 folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Rund 70.000 Frauen erhalten in Deutschland pro Jahr die Diagnose Brustkrebs. Bei 7 von 100 Frauen wird ein nicht operables oder metastasiertes Mammakarzinom festgestellt. 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 Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1].</p> <p>HER2 gehört zu den wichtigsten Biomarkern für therapeutische Entscheidungen: Etwa 15 bis 20 % weisen Tumore mit einer Überexpression von HER2-Proteins auf. Sie wurden in der Vergangenheit und werden immer noch als HER2-positiv bezeichnet (Immunhistochemie (IHC) 3+ oder IHC 2+ / In Situ Hybridisierung (ISH)-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positiv) [2]. Die verbleibenden 80 bis 85 % der Patientinnen wurden bislang pauschal als HER2-negativ klassifiziert, zumal bisherige HER2-gerichtete Therapien bei ihnen keinen Nutzen zeigen.</p> <p>Rund 60 % der bislang als HER2-negativ bezeichneten Tumoren exprimieren HER2 jedoch in geringem Umfang auf ihrer Oberfläche (ohne dass das Gen amplifiziert ist). Für diese Tumoren, die insgesamt 45 bis 55 % aller Brusttumoren ausmachen, hat sich die Bezeichnung HER2-low etabliert (IHC 1+ oder IHC2+ / ISH-negativ) [3]. Diese Differenzierung ist von großer klinischer Relevanz, da sich mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan erstmals eine HER2-gerichtete Substanz auch bei HER2-low-Tumoren als wirksam erwiesen hat.</p> <p>Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind eine Klasse von Krebsmedikamenten, die die Spezifität eines Antikörpers und die Toxizität einer Chemotherapie in einem Molekül vereinen. Antikörper und sog. Payload sind über einen Linker miteinander verbunden. Der Antikörper bei Trastuzumab-Deruxtecan richtet sich gegen HER2 und hat dieselbe Aminosäuresequenz wie Trastuzumab [4]. Bei dem Payload DXd handelt es sich um ein Derivat von Exatecan. Es wirkt als Topoisomerase-I-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitor und hat eine 10fach höhere inhibitorische Aktivität als SN-38, der aktive Metabolit von Irinotecan. Der Linker in Trastuzumab-Deruxtecan, basierend auf dem Tetrapeptid GGFG, wird durch die lysosomalen Proteasen Cathepsin B und L gespalten, die insbesondere in Tumorzellen gebildet werden. Im Blutplasma weist er dagegen eine hohe Stabilität auf, was gemeinsam mit der kurzen Halbwertszeit des Payloads dazu beiträgt, eine Off-Target-Toxizität zu reduzieren. Von zentraler Bedeutung für die Wirksamkeit bei HER2-low Tumoren ist der Bystander-Antitumoreffekt: Das freigesetzte DXd kann auch in benachbarte Zellen in der Tumorumgebung unabhängig von deren HER2-Expression eindringen und diese eliminieren.</p> <p>Bei Patientinnen mit klassisch HER2-positiven Tumoren hat sich Trastuzumab-Deruxtecan in der randomisierten 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast03 gegenüber dem bisherigen Zweitlinienstandard Trastuzumab-Emtansin in der metastasierten Situation als überlegen gezeigt und ist daher gemäß nationaler und internationaler Therapieempfehlungen neuer Therapiestandard [5, 6]</p> <p>In der Phase III-Studie DESTINY-Breast04 wurde die Effektivität von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-low</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mammakarzinom (IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH-negativ) untersucht [3]. 557 Patientinnen, die zuvor 1-2 Chemotherapie-Linien erhalten hatten, wurden im Verhältnis 2:1 entweder zu Trastuzumab-Deruxtecan oder zu einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Eribulin, Capecitabin, Nab-Paclitaxel, Gemcitabin oder Paclitaxel) randomisiert. Alle Hormonrezeptor-positiven Patientinnen waren vor der Chemotherapie mit einer endokrinen Therapie und 70 % mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war das mPFS bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen (primärer Endpunkt) mit 10,1 Monaten (95%-KI: 9,5-11,5) unter Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber 5,4 Monaten (95%-KI: 4,4-7,1) unter Chemotherapie fast verdoppelt, entsprechend einer Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Tod von 0,51 (95%-KI: 0,40-0,64; P<0,001). [Modi 2022]. Für alle Patientinnen wurde ein mPFS von 9,9 Monaten (95%-KI: 9,0-11,3) im Vergleich zu 5,1 Monaten (95%-KI: 4,2-6,8) beobachtet, entsprechend einer Hazard Ratio von 0,50 (95%-KI: 0,40-0,63; P<0,001). Auch für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte sich in der DESTINY-Breast04-Studie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan: Das mOS betrug in der Kohorte der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen unter Trastuzumab-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deruxtecan 23,9 Monate (95%-KI: 20,8-24,8) und unter Chemotherapie 17,5 Monate (95%-KI: 15,2-22,4); Hazard Ratio 0,64 (95%-KI: 0,48-0,86; P=0,003). Für alle Patientinnen lagen die Werte bei 23,4 Monaten (95%-KI: 20,0-24,8) bzw. 16,8 Monaten (95%-KI: 14,5-20,0); Hazard Ratio 0,64 (95%-KI: 0,49-0,84; P=0,001).</p> <p>Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) möchte dieser Entscheidung widersprechen. Wir können die Unterteilung der Patientinnen in solche mit vizeraler und solche mit nicht-viszeraler Erkrankung nicht nachvollziehen. Gemäß den Richtlinien des GBA liegt die Grenze des oberen Konfidenzintervalls (0,84) innerhalb des Schwellenwertes für einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem können wir die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf „Anhaltspunkt“ nicht nachvollziehen.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus unserer Sicht muss die Gesamtpopulation betrachtet werden. Hier liegt der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor.	

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)
I.15	<p><i>Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung. Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird der Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung abgeleitet.</i></p> <p>Die Unterteilung der Studienpopulation in Patientinnen mit viszeralen und nicht-viszeralen Metastasen ist nicht sinnvoll. Diese Unterteilung war in der Destiny-Breast-04 kein Stratifizierungs-Merkmal war und wurde durch das IQWiG nachträglich und willkürlich vorgenommen. Insbesondere wenn viele Einflussfaktoren auf einen Endpunkt unabhängig voneinander und ungeplant untersucht werden, steigt die Wahrscheinlichkeit derartige „Zufallsbefunde“ zu erheben. Die Herangehensweise des IQWiG ist insbesondere auch deswegen in Frage zu stellen, da es keine medizinische</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rationale für die Aufteilung der Studienpopulation in die genannten Subgruppen gibt. Nationale und internationale Leitlinien unterscheiden bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms nicht zwischen viszeral- und nicht-viszeral metastasierten Patientinnen. Unterschiede gibt es lediglich bei Patientinnen mit cerebralen und ossären Metastasen [1, 5].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Zusatznutzen sollte in der Gesamtpopulation betrachtet werden.</p>	
I.10	<p><i>Die beschriebenen Unsicherheiten bei der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen und der Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt ist.</i></p> <p>Die Aussage des IQWiG ist zulassungsgetrieben und spiegelt nicht die klinische Praxis wider.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none">1. Eine Monochemotherapie mit Gemcitabin wird von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und ist ein möglicher klinischer Standard [1, 7].2. Die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und oder Taxanen ist keinesfalls zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel. Aufgrund von Komorbiditäten, Vortherapie und Allgemeinzustand der Patientinnen ist nicht jede Patientin für eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Chemotherapie geeignet [1]. Insbesondere Anthrazykline werden aufgrund des Nebenwirkungsprofils bei metastasierten Patientinnen zurückhaltend eingesetzt; zudem setzt der Einsatz von Anthrazyklinen einen Zentral-Venösen Zugang voraus; dieser bedingt einen invasiven Eingriff (ggf. sogar in Narkose) mit gesteigertem Infektions- und Thromboserisiko, was in der palliativen Erkrankungssituation vermieden werden sollte. Paclitaxel war in der Destiny-Breast-04 Studie zudem eine mögliche Vergleichstherapie. Daher muss davon ausgegangen werden, dass bei Patientinnen, die keine taxan-haltige Vorbehandlung hatten und im	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Studie dennoch mit Gemcitabin, Eribulin oder Capecitabin behandelt wurden, auf eine taxanhaltige Therapie aus (oben genannten) medizinischen Gründen bewusst verzichtet wurde.</p> <p>3. Neben den zulassungskonformen Dosierungen von Paclitaxel (175 mg/m² alle 3 Wochen) und Nab-Paclitaxel (260 mg/m² alle 3 Wochen) wird Paclitaxel in der klinischen Praxis häufig mit 80 mg/m² als wöchentliche Gabe und Nab-Paclitaxel mit 100 mg/m² oder mit 125 mg/m² an Tagen 1, 8 und 15 eines 4-wöchigen Zyklus angewendet. Der wöchentliche Einsatz von Paclitaxel wird besser vertragen und führt im Vergleich zu einer 3-wöchentlichen Gabe zu einem verbesserten Überleben, was in der metastasierten Situation in einer Metaanalyse aus 7 prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden konnte [8]. Zudem ist die wöchentliche Applikation von Nab-Paclitaxel effektiver als eine 3-wöchentlichen Taxantherapie [9].</p> <p>4. Capecitabine wird trotz der Zulassungskonformen Dosis von 2x1250 mg/m² aufgrund des überlegenen therapeutischen Index meistens in reduzierter Dosierung (2x1000 mg/m²) eingesetzt und muss auch in dieser Dosis häufig weiter reduziert werden [10]. Die mittlere Dosisintensität von</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Capecitabin in der Destiny-Breast04-Studie von 963 mg/m² pro Gabe spiegelt die klinische Praxis wider.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sämtliche Vergleichstherapien entsprechen dem klinischen Standard. Die Aussagesicherheit der Desitiny-Breast04-Studie ist nicht eingeschränkt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E, Curigliano, G, Aapro, MS, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, GS, Biganzoli, L, Boyle, F, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, El Saghir, NS, Elzayat, M, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Gligorov, J, Haidinger, R, Harbeck, N, Hu, X, Kaufman, B, Kaur, R, Kiely, BE, Kim, SB, Lin, NU, Mertz, SA, Neciosup, S, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Prat, A, Penault-Llorca, F, Rugo, HS, Sledge, GW, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Wiseman, T, Xu, B, Norton, L, Costa, A and Winer, EP, *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol, 2020. **31**(12): p. 1623-1649. 10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Wolff, AC, Hammond, MEH, Allison, KH, Harvey, BE, Mangu, PB, Bartlett, JMS, Bilous, M, Ellis, IO, Fitzgibbons, P, Hanna, W, Jenkins, RB, Press, MF, Spears, PA, Vance, GH, Viale, G, McShane, LM and Dowsett, M, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update*. J Clin Oncol, 2018. **36**(20): p. 2105-2122. 10.1200/JCO.2018.77.8738
3. Modi, S, Jacot, W, Yamashita, T, Sohn, J, Vidal, M, Tokunaga, E, Tsurutani, J, Ueno, NT, Prat, A, Chae, YS, Lee, KS, Niikura, N, Park, YH, Xu, B, Wang, X, Gil-Gil, M, Li, W, Pierga, JY, Im, SA, Moore, HCF, Rugo, HS, Yerushalmi, R, Zagouri, F, Gombos, A, Kim, SB, Liu, Q, Luo, T, Saura, C, Schmid, P, Sun, T, Gambhire, D, Yung, L, Wang, Y, Singh, J, Vitazka, P, Meinhardt, G, Harbeck, N, Cameron, DA and Investigators, DE-BT, *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2022. **387**(1): p. 9-20. 10.1056/NEJMoa2203690
4. Ogitani, Y, Aida, T, Hagihara, K, Yamaguchi, J, Ishii, C, Harada, N, Soma, M, Okamoto, H, Oitate, M, Arakawa, S, Hirai, T, Atsumi, R, Nakada, T, Hayakawa, I, Abe, Y and Agatsuma, T, *DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(20): p. 5097-5108. 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
5. Thill, M, Luftner, D, Kolberg-Liedtke, C, Albert, US, Banys-Paluchowski, M, Bauerfeind, I, Blohmer, JU, Budach, W, Dall, P, Fallenberg, EM, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Gluz, O, Harbeck, N, Heil, J, Huober, J, Jackisch, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Lux, M, Maass, N, Mundhenke, C, Nitz, U, Park-Simon, TW, Reimer, T, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Witzel, I, Wockel, A, Muller, V, Janni, W and Ditsch, N, *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. 10.1159/000524789
6. Cortes, J, Kim, SB, Chung, WP, Im, SA, Park, YH, Hegg, R, Kim, MH, Tseng, LM, Petry, V, Chung, CF, Iwata, H, Hamilton, E, Curigliano, G, Xu, B, Huang, CS, Kim, JH, Chiu, JWY, Pedrini, JL, Lee, C, Liu, Y, Cathcart, J, Bako, E, Verma, S, Hurvitz, SA and Investigators, DE-BT, *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*. N Engl J Med, 2022. **386**(12): p. 1143-1154. 10.1056/NEJMoa2115022
7. Moy, B, Rumble, RB, Come, SE, Davidson, NE, Di Leo, A, Gralow, JR, Hortobagyi, GN, Yee, D, Smith, IE, Chavez-MacGregor, M, Nanda, R, McArthur, HL, Spring, L, Reeder-Hayes, KE, Ruddy, KJ, Unger, PS, Vinayak, S, Irvin, WJ, Jr., Armaghani, A, Danso, MA, Dickson, N,

Turner, SS, Perkins, CL and Carey, LA, *Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update*. J Clin Oncol, 2021. **39**(35): p. 3938-3958. 10.1200/JCO.21.01374

8. Mauri, D, Kamposioras, K, Tsali, L, Bristianou, M, Valachis, A, Karathanasi, I, Georgiou, C and Polyzos, NP, *Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(1): p. 69-74. 10.1016/j.ctrv.2009.10.006
9. Gradishar, WJ, Krasnojon, D, Cheporov, S, Makhson, AN, Manikhas, GM, Clawson, A and Bhar, P, *Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3611-9. 10.1200/JCO.2008.18.5397
10. Hennessy, BT, Gauthier, AM, Michaud, LB, Hortobagyi, G and Valero, V, *Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature*. Ann Oncol, 2005. **16**(8): p. 1289-96. 10.1093/annonc/mdi253