

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

Datum	<< 22.April.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Trastuzumab-Emtasine / Kadcyra >>
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 zur Nutzenbewertung Trastuzumab Emtasin (Mammakarzinom), Auftragsnummer A20-07, folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Die Überexpression des HER2-Rezeptors („HER2-Positivität“) ist per se mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu HER2-negativen Patientinnen vergesellschaftet. Dieser prognostische Nachteil konnte in den letzten beiden Dekaden durch die Etablierung der HER2-zielgerichteten Therapie aufgehoben werden, so dass die HER2-zielgerichtete Therapie elementarer Standard bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms ist [1-3]. Unter anderem kommen hierfür Antikörper gegen den HER2-Rezeptor wie Trastuzumab oder Pertuzumab zum Einsatz.</p> <p>Als neoadjuvante oder primäre Systemtherapie (PST) wird die Applikation einer medikamentösen Tumorthherapie (z.B. Chemotherapie in Kombination mit HER2-zielgerichteter Therapie) vor dem Zeitpunkt der operativen Behandlung bezeichnet. Es liegen mehrere randomisierte</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien und eine Metaanalyse vor, die zeigen konnten, dass der neoadjuvante Einsatz desselben Regimes im Vergleich zum adjuvanten Vorgehen zu keinen Unterschieden in Bezug auf das metastasenfreie- und Gesamt-Überleben führt [4, 5]. Vorteil der neoadjuvanten Systemtherapie ist, dass das Ansprechen der Behandlung „in situ“ beurteilt werden kann. Finden sich bei der anschließenden operativen Therapie weder in der betroffenen Brust (ypT0 oder ypTis / ypN0) noch in den ipsilateralen axillären Lymphknoten Therapie invasive Tumorreste, wird dies als pathologischen Komplettremissionen (pCR) bezeichnet. Die pCR-Rate hängt vom Subtyp ab und beträgt derzeit etwa 20 % bei Hormon-Rezeptor (HR)-positiven/HER2-negativen, 50 % bei HER2-positiven Patientinnen und 50 % bei triple-negativen Patientinnen [6].</p> <p>In einer großen Metaanalyse an fast 12.000 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die keine pCR erreichen, ein deutlich erhöhtes Risiko haben ein Rezidiv zu erleiden (Hazard-Ratio [HR]: 2,27; 95%-Konfidenz-Intervall [KI]: 1,96-2,56) bzw. an Brustkrebs zu versterben (HR: 2,78; 95%-KI: 2,38 – 3,23) [7]. Der Zusammenhang zwischen pCR und Outcome besteht vor allem bei Tumoren mit aggressiverer Tumorbilogie, d.h. triple-negativen, HER2-positiven oder gering differenzierten (G3) Tumoren. Es besteht daher ein dringender medizini-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>scher Bedarf an „postneoadjuvanten“ Behandlungsstrategien für Patientinnen mit invasiver Resterkrankung nach einer neoadjuvanten Systemtherapie.</p> <p>Die KATHERINE-Studie hat erstmals zur Zulassung einer postneoadjuvanten Behandlung geführt [8]. 1.486 Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom, bei denen nach Abschluss einer PST invasive Tumorreste in Brust oder Lymphknoten nachweisbar waren, wurden zu 14 Zyklen Trastuzumab Emtansin (T-DM1) versus 14 Zyklen Standardbehandlung mit Trastuzumab randomisiert. T-DM1 ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches aus dem Antikörper Trastuzumab besteht, der kovalent mit dem zytotoxischen Wirkstoff DM1 (Emtasine) verbunden ist. Die Substanz ist zur Behandlung des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom bereits seit einigen Jahren zugelassen und in dieser Situation ein wichtiger und häufig eingesetzter Behandlungsstandard [9-11].</p> <p>In der ersten Interims-Analyse betrug die 3-Jahres-Rate an krankheitsfreien Patientinnen im T-DM1-Arm 88% im Vergleich zu 77% in der Trastuzumab-Gruppe (HR 0,50; 95%-KI 0,39-0,64, <math>p &lt; 0,001</math>) wobei sämtliche Untergruppen von T-DM1 profitierten. Wesentlich war auch,</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass die Behandlung mit T-DM1 gut vertragen wurde, was unseren Erfahrungen beim Einsatz von T-DM1 in der metastasierten Situation widerspiegelt.</p> <p>Das Auftreten einer Fernmetastasierung bedeutet, dass aus einer potentiell kurativen Erkrankung eine unheilbare Erkrankung wird, die in fast allen Fällen zum Tod der Patientin führen wird. Andersherum könnte man formulieren: „Eine Patientin, die keine Fernmetastasen entwickelt stirbt nicht an Brustkrebs“. Da es sich bei der Studienpopulation der KATHERINE-Studie um ein Hochrisikokollektiv handelt und Rezidive im Standardarm in über 70 % der Fälle als Fernmetastasen aufgetreten sind, ist die deutliche Reduktion der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nicht nur statistisch signifikant, sondern in höchstem Maße klinisch relevant.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie kann daher die Einschätzung des IQWiG „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ nicht nachvollziehen, da aus medizinischer Sicht ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> vorliegt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 58	<p><i>Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs für den Krankheitsverlauf hat. Daher wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Methodik des IQWiG die Ereignisrate heranziehen und die Zeit bis zum Auftreten der Rezidive nicht zu berücksichtigen kann nicht nachvollzogen werden. Bei Überlebensanalysen sollte aus zwei Gründen eine time-to-event Analyse angewendet werden: zum einen ist es für die Patientinnen durchaus wesentlich, ob ein Rezidiv früh oder spät auftritt, da dieses mit einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht: eine vermeintlich geheilte, d.h. nach abgeschlossener Primärtherapie wieder gesunde Patientin wird mit einer erneuten Erkrankung bzw. im Falle eines</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fernrezidives mit einer unheilbaren Erkrankung konfrontiert. Zudem bedingen die Nebenwirkung der erneuten Krebstherapie und tumorbedingte Symptome eine erhebliche Morbidität. Zum anderen werden nur in einer time-to-event Analyse zensierte Ereignisse berücksichtigt. Die ereignisfreie Zeit ist unabhängig davon, ob während der Dauer der Nachbeobachtung ein Ereignis aufgetreten ist, patientenrelevant. Daher ist bei der Bewertung klinischer Studien die time-to-event Analyse internationaler und unbestrittener Standard [12].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zur Bewertung der Morbidität sollte nicht der Anteil der Patientinnen, bei denen ein Event aufgetreten ist, betrachtet werden, sondern eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt werden.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	<p><i>Insgesamt stellen die negativen Effekte den deutlichen Effekt bei den Rezidiven nicht vollständig infrage, führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes in der Gesamtaussage.</i></p> <p><i>Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Es ist unumstritten, dass eine intensivere Behandlung auch zu einem Mehr an Nebenwirkungen führt. Allerdings ist eine Saldierung von positiven und negativen Effekten mit rein statistisch-deskriptiven Methoden nicht möglich. Die aufgeführten Nebenwirkungen sollten im klinischen Kontext und patientenindividuell bewertet werden. Hierbei ist vor allem die Frage nach Spürbarkeit der Nebenwirkungen durch die Patientin und die Reversibilität der Nebenwirkungen von Relevanz. Sofern Nebenwirkungen reversibel</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind, kann die Saldierung Nutzen / spürbare Nebenwirkungen nur durch die Patientin selber erfolgen. In der klinischen Realität werden der erwartete Nutzen daher stets vor dem Hintergrund der real auftretenden Nebenwirkungen neu bewertet und hieraus zu jedem Zeitpunkt der Therapie Implikationen für die weitere Behandlung (Fortführen, Reduzieren, Pausieren Umstellen oder Abbrechen einer laufenden Therapie) abgeleitet. Als wesentliche Voraussetzung für dieses Vorgehen dürfen keine dauerhaften Schäden entstehen, die von der Patientin nicht eingeschätzt werden können. Die Reversibilität der Nebenwirkungen beträgt im T-DM1-Arm für SUEs ca. 90%, für UE vom Grad 3 86% und für UEs vom Grad 4 95% [13]. Hinzu kommt, dass es sich bei den häufigsten UEs um Laborveränderungen handelt (erniedrigte Anzahl der Thrombozytenl) die, sofern keine Blutungen auftreten keinen Krankheitswert hat und für die Patientin nicht spürbar ist (die Reversibilität der Thrombozytopenie Grad 3+4 war im T-DM1 Arm 97% und höhergradige Blutungen traten bei lediglich 0,7 % aller Patientinnen auf).</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Reversibilität der Nebenwirkungen spiegelt sich auch in den Patient-Reported-Outcomes 12 Monate nach Therapieende wieder, hier war kein Unterschied in den Behandlungssarmen festzustellen [13].</p> <p>Zusammenfassend ist daher festzuhalten: die negativen Effekten der Behandlung sind reversibel und führen zu einer <i>nicht-dauerhaften</i> Einschränkung der Lebensqualität; demgegenüber steht eine beträchtliche Verbesserung der Prognose und damit in den Fällen, in denen ein Rezidiv vermieden wird, ein dauerhafter Erhalt der Lebensqualität.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insgesamt stellen die negativen Effekte den deutlichen Effekt bei den Rezidiven nicht infrage.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoad-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	juvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab.	

## Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1674.
2. Liedtke C, Jackisch C, Thill M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 196-208.
3. Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, Zheng Y, Gelmon KA. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol* 2015; 33: 65-73.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 27-39.
5. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005002.
6. Blohmer J, Link T, Kümmel S, et al. Investigating denosumab as an add-on treatment to neoadjuvant chemotherapy and two different nab-paclitaxel schedules in a 2x2 design in primary breast cancer - First results of the GeparX study. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; GS3-01*.
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.
8. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617-28.
9. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634-57.
10. Thill M, Jackisch C, Janni W, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 247-55.
11. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD, et al. Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2018; 11.
12. Saad ED, Zalcborg JR, Peron J, Coart E, Burzykowski T, Buyse M. Understanding and Communicating Measures of Treatment Effect on Survival: Can We Do Better? *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 232-40.
13. AG RP. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) - Modul 4A. 2019.

