

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Juli 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Tucatinib
(in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin)**

veröffentlicht am 15. Juni 2021

Vorgangsnummer 2021-03-15-D-654

IQWiG Bericht Nr. 1129

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tucatinib (Tukysa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Tucatinib (Tukysa®) in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim metastasierten, HER2+ Mammakarzinom. Tucatinib ist zugelassen zur Therapie von Patient*innen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Begrenzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Lapatinib-haltige Regime ist ein Fehler, entspricht nicht dem Stand des Wissens und der Versorgung, und nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften im Rahmen der frühen Einbindung in die Beratungen des G-BA.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin vs Trastuzumab + Capecitabin ist HER2CLIMB, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Tucatinib-Arms.
- Die Kombination von Tucatinib mit Trastuzumab + Capecitabin vs Trastuzumab + Capecitabin führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Der Unterschied zugunsten von Tucatinib in Bezug auf diese Endpunkte ist noch deutlicher bei Patient*innen mit cerebralen Metastasen.
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, wurde aber nur mittels der visuellen Analogskala EQ-5D und nicht umfassend erhoben.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Tucatinib-Arm etwas höher als im Kontroll-Arm. Klinisch und für Patient*innen besonders relevant ist die Diarrhoe. Sie erfordert rasche Reaktion mit Einsatz von Antidiarrhoika und ggf. Dosisreduktion von Tucatinib. Das Management ist in die Fachinformation aufgenommen worden.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab/Capecitabin den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die HER2CLIMB-Studie hat einen neuen Standard in dieser Therapielinie etabliert. Tucatinib ist eine wertvolle Bereicherung der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach intensiver Vortherapie. Von Tucatinib profitieren insbesondere Patient*innen mit cerebralen Metastasen, die beim rezidierten HER2-positiven Mammakarzinom ein häufiges Problem darstellen.

2. Einleitung

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 Patient*innen haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5]. Eine weitere Verbesserung der Prognose kann durch den im September 2018 von der EMA zugelassenen und im Dezember 2019 in Deutschland eingeführten Pan-HER-Inhibitor Neratinib und das im November 2019 zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansin beim frühen Mammakarzinom erreicht werden [6, 7].

3. Stand des Wissens

In der metastasierten Situation gilt eine Therapie mit einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab als Standard [8,9]. Nach Vorbehandlung mit Trastuzumab, Pertuzumab und einem Taxan wird in der metastasierten Situation der Einsatz von Trastuzumab Emtansin empfohlen [10-14].

Für die weiteren Therapielinien gibt es keinen einheitlichen Behandlungsstandard. Patient*innen-bezogene Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität und Unverträglichkeiten vorheriger Therapien. Zumeist wird eine Fortführung der Behandlung mit Trastuzumab nach Progress und Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum empfohlen [11-14]. Dieses Behandlungsprinzip wurde erstmals in einer randomisierten Studie mit Capecitabin erfolgreich umgesetzt, sog Treatment beyond progression TBP [15]. Die Daten zur Therapie von Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, können folgendermaßen zusammengefasst werden (in alphabetischer Reihenfolge):

Lapatinib + Capecitabin

Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2 und EGFR, nur zugelassen in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Kombination mit Capecitabin wurde in mehreren Studien untersucht [16]. In der größten und qualitativ höchstwertigen Studie führte Lapatinib + Capecitabin gegenüber Capecitabin Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 324 randomisierten Patient*innen zur Steigerung der Remissionsrate (22 vs 9%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs 4,4 Monate; HR 0,49; $p < 0,001$), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [17]. Im direkten Vergleich war Lapatinib + Capecitabin der Therapie mit Trastuzumab Emtansin unterlegen, s. o. [10].

Lapatinib ist in Kombination mit Capecitabin zugelassen bei Patient*innen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.

Lapatinib + Capecitabin ist mit einer hohen Rate an Diarrhoen und palmo-plantarer Erythrodyästhesie (Hand-Fuß-Syndrom) belastet. Da dies die Lebensqualität der Patient*innen stark beeinträchtigen kann und Lapatinib + Capecitabin anderen Arzneimitteln in der Wirksamkeit nicht überlegen ist, wird diese Kombination nur äußerst zurückhaltend eingesetzt.

Lapatinib + Trastuzumab

Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab ist eine doppelte HER2-Blockade und stellt eine Chemotherapie-freie Kombination dar. Lapatinib + Trastuzumab führte gegenüber Lapatinib Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 291 randomisierten Patient*innen zur Verlängerung des progressionsfreien

Überlebens (11,1 vs 8,1 Wochen; HR 0,73; $p=0,008$) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (14,0 vs 9,5 Monate; HR 0,74; $p=0,026$), aber nicht zur Steigerung der Remissionsrate. In der Subgruppe der Patient*innen mit ER+ Mammakarzinom war der Unterschied in der Überlebenszeit nicht signifikant (12 vs 11,2 Monate) [18, 19].

Lapatinib ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab bei Patient*innen mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft. Sie wird selten eingesetzt.

Lapatinib + Vinorelbin

Lapatinib + Vinorelbin ist eine weitere Option für die Kombination mit einem Zytostatikum. In der offenen Studie VITAL mit 112 Patient*innen in einem 2:1 Design führte Lapatinib + Vinorelbin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zu einer vergleichbaren progressionsfreien (6,2 Monate in beiden Armen) und Gesamtüberlebenszeit (23,3 vs 20,3 Monate) [20].

Trastuzumab + Capecitabin

Die Wirksamkeit von Trastuzumab + Capecitabin ist in mehreren Studien untersucht worden. In der German Breast Group 26/breast International Group 03-05 Study wurden 156 Patient*innen mit Progress unter Trastuzumab randomisiert zwischen Trastuzumab + Capecitabin versus Fortsetzung der Trastuzumab-Monotherapie (Treatment Beyond Progression). Dabei führte Trastuzumab + Capecitabin zu einer Steigerung der Remissionsrate (48,1 vs 27,0%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 8,2 vs 5,6 Monate; HR 0,69; $p=0,338$), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [15].

Die Ergebnisse und die gute Verträglichkeit haben die Kombination Trastuzumab + Capecitabin als einen Kontrollarm in randomisierten Studien zu neuen Arzneimitteln beim fortgeschrittenen, HER2+ Mammakarzinom etabliert.

Dazu gehört die CEREBEL-Studie mit 540 Patient*innen. Als primären Endpunkte untersuchte sie den Einfluss von Lapatinib + Capecitabin auf die Rate von ZNS-Metastasen, verglichen mit Trastuzumab + Capecitabin. In der Auswertung der sekundären Studienendpunkte zeigten sich für Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Lapatinib + Capecitabin ein längeres progressionsfreies Überleben (Median 8,1 vs 6,6 Monate; HR 1,30) und eine längere Gesamtüberlebenszeit (Median 27,3 vs 22,7 Monate; HR 1,34). Bei vorbehandelten Patient*innen war der PFS-Unterschied allerdings nicht signifikant [21].

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

In der Zulassungsstudie mit 991 Patient*innen führte Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zur Steigerung der Remissionsrate (43,6 vs 30,8%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (9,4 vs 6,4 Monate; Hazard Ratio 0,65; $p < 0,001$), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (29,9 vs 25,9 Monate; Hazard Ratio 0,75; KI 0,64-0,88) und zur Erniedrigung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 (48 vs 60%).

In der Zulassungsstudie EMILIA hatten 39% der eingeschlossenen Patient*innen >1 Chemotherapie und 84% der eingeschlossenen Patient*innen Trastuzumab im frühen Krankheitsstadium, im metastasierten Stadium oder in beiden Situationen erhalten [10].

Trastuzumab Dexuctecan

Ein weiteres, seit Januar 2021 für die EU zugelassenes Antikörper-Konjugat ist Trastuzumab Deruxtecancan. Hier wurde ein Topoisomerase-I-Inhibitor an den Anti-HER2-Antikörper gekoppelt. Basis der Zulassung war ein Arm der DESTINY-Studie. In die Studie Phase II Studie wurden Patientinnen mit HER2+

metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin aufgenommen. Eine Remission wurde bei 112 der 184 Patientinnen erzielt (60%) [31]. Die Remissionen waren nachhaltig. Nach längerer Nachbeobachtungszeit lag die mediane Remissionsdauer bei 20,8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 19,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 24,6 Monaten [32]. Ergebnisse der laufenden Phase III Studien stehen noch aus.

Wirksame Substanzen und Kombinationen aus der Erstlinientherapie

Weitere wirksame Kombinationen wurden in Studien zur Erstlinientherapie des HER2+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms etabliert, aber auch in späteren Therapielinien eingesetzt. Dazu gehören die Kombination von Trastuzumab mit Carboplatin [22], mit Taxanen [23] und mit Vinorelbin [24].

Auch die duale Rezeptorblockade mit Trastuzumab + Pertuzumab ist eine Option, die in Leitlinien aufgeführt wird. In der CLEOPATRA-Studie an 808 Patient*innen zur Erstlinientherapie des HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinoms führte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel zur Steigerung der Remissionsrate (31,8 vs 19,3%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (18,7 vs 12,4 Monate; HR 0,68; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (56,5 vs 40,8 Monate; HR 0,68; $p < 0,001$) [8, 25]. Bisher liegen keine Phase III Daten über die Wirksamkeit der Kombination von Trastuzumab + Pertuzumab in späteren Therapielinien vor.

Weitere, für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms zugelassene Zytostatika wie (liposomale) Anthrazykline [26] und Eribulin [27, 28] werden in der individuellen Behandlungssituation allein oder in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-positivem Mammakarzinom ist Trastuzumab in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen. In der TAnDEM Studie wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab + Aromataseinhibitor untersucht, je 104 Patient*innen in jedem Arm. Trastuzumab + Anastrozol führte gegenüber Anastrozol Monotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des medianen PFS um 2,4 Monate (Hazard Ratio 0,63; 95%-KI: 0,47-0,84) [29].

Diese Vielfalt der Optionen spiegelt sich in Registerdaten der deutschen Versorgungslandschaft wider [30].

Tucatinib ist ein kleines Molekül mit hoher Selektivität für die Hemmung von HER2, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Substanzen [33]. Daten randomisierter Studien zur Wirksamkeit sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Tucatinib beim fortgeschrittenen oder metastasierten HER2+ Mammakarzinom in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin

Studie ¹	Patient*innen ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
HER2CLIMB [34, 35],	nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien	Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin + Tucatinib	660	22,8 vs 40,6 $p < 0,0001$	5,5 vs 8,1 ⁶ 0,535 ⁷ $p < 0,0001$	17,4 vs 21,9 0,664 $p = 0,0048$

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷

Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Tucatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet.

Allerdings entspricht die festgelegte ZVT nicht dem Stand des Wissens. Wie oben unter „Stand des Wissens“ und in unserer Stellungnahme für den G-BA vom 23. Februar 2021 umfassend dargestellt, ist die Ausgangslage der Patient*innen nach 2 Vortherapien heterogen. Als Basis einer randomisierten Studie ist die vom G-BA festgelegte Kombination von Lapatinib + Capecitabin oder Lapatinib + Trastuzumab nicht geeignet:

- Lapatinib + Capecitabin ist Trastuzumab + Capecitabin bezüglich der Gesamtüberlebenszeit unterlegen [16]. Die Gesamtüberlebenszeit war zwar nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie, hat aber bei HTA-gesteuerten Prozessen eine hohe Priorität.
- Lapatinib + Trastuzumab ist eine mögliche Option, führt allerdings bei Patient*innen mit ER+ Mammakarzinom gegenüber einer Lapatinib-Monotherapie nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit (12 vs 11,2 Monate) [18, 19].

Die Kombination Trastuzumab + Capecitabin ist eine angemessene Vergleichstherapie, die häufig auch in der Versorgung häufig eingesetzt wird.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie HER2CLIMB zum Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin vs Trastuzumab + Capecitabin. Erster Datenschnitt war der 4. September 2019. Weitere Datenschnitte wurden auf Anforderung der EMA am 8. November 2019 und am 29. Mai 2020 durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [34, 35].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Tucatinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,664; Median 4,5 Monate). Die Verlängerung ist klinisch relevant, auch weil der Verlauf der Überlebenskurven einen nachhaltigen Effekt nach 2-3 Jahren zugunsten von Tucatinib zeigen.

Bei Patient*innen mit cerebralen Metastasen führte Tucatinib ebenfalls zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,58; Median 6,1 Monate).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Tucatinib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,535 und einem medianen Unterschied von 2,6 Monaten.

Die Ansprechrate wurde durch Tucatinib mehr als verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden nur mittels EQ-5D-VAS erhoben. Hier zeigt sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Tucatinib- als im Kontroll-Arm auf, **55,2 vs 48,7%**. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Diarrhoe (12,9%), palmoplantare Dysästhesie (13,1%) und Erhöhung der Transaminasen SGOT und SGPT. Therapieabbrüche von Tucatinib waren etwas häufiger im Tucatinib- als im Placebo-Arm (**5,7 vs 3,0%**). Die Raten der Abbrüche von Capecitabin lagen bei **10,1 vs 9,1%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er nimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA kritiklos auf. Die Kritik am indirekten Vergleich der HER2CLIMB- und der CEREBEL-Studie ist nachvollziehbar.

Darüber hinaus beschäftigt sich der Bericht intensiv auf Details der Strahlentherapie. Ein radioonkologischer Fachexperte war in die Erstellung des Berichtes nicht involviert. Die im IQWiG-Bericht aufgeführten Kritikpunkte sind aus (radio-)onkologischer Sicht nur schwer nachvollziehbar. Die Punkte im Einzelnen:

Der Bericht des IQWiG stellt fest, dass das „das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten“ sei.

Gemäß den Einschlusskriterien konnten Patient*innen mit Hirnmetastasen in die Studie eingebracht werden,

- wenn diese nach Bestrahlung stabil waren, oder
- wenn eine lokale Behandlung in der Screening-Phase erfolgt war, oder
- wenn bei lokal vorbehandelten, progredienten Metastasen keine erneute lokale Behandlung indiziert war, oder
- wenn bei lokal unbehandelten Hirnmetastasen keine Indikation für eine lokale Therapie bestand.

Letzteres betraf ca. 22% der Patient*innen mit zerebralen Metastasen in der Studie. Insgesamt hatten nur 3,1% der Patient*innen isolierte ZNS-Metastasen ohne eine extrazerebrale Metastasierung.

Der Bericht formuliert, dass Patient*innen mit einem isolierten bildgebenden Progress von Hirnmetastasen nur nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine lokale Therapie ihrer Hirnmetastasen erhalten konnten. Das ist nicht korrekt. Wie unter Punkt 5.1.1 des Studienprotokolls erwähnt ist, bezieht sich die Rücksprache mit dem medizinischen Monitor auf die Fortsetzung der Prüfmedikation nach Erhalt der lokalen Therapie, also auf ein „Treatment beyond progression“ und nicht auf die Lokaltherapie selbst.

Weiterhin wird folgende Feststellung gemacht: „Grundsätzlich sollten laut Studienprotokoll nicht weiter spezifizierte Anstrengungen unternommen werden, um eine Strahlentherapie oder Operation zu vermeiden“. Auch hier handelt es sich unseres Erachtens um eine fehlerhafte Interpretation des Studienprotokolls (ebenfalls Punkt 5.1.1). Hier wird formuliert, dass eine lokale Therapie von Target Läsionen des ZNS in Abwesenheit eines Progresses nach RECIST 1.1 ohne klinische Notwendigkeit vermieden werden sollte, da dies den primären Endpunkt PFS beeinflussen würde. Da grundsätzlich nur Patient*innen ohne Indikation zur lokalen Therapie von Hirnmetastasen eingeschlossen werden sollten (s.o.), ist hiergegen aus strahlentherapeutischer Sicht nichts einzuwenden.

Es wird im IQWiG-Gutachten festgestellt, dass nur 30 Patient*innen eine lokale Therapie der Hirnmetastasen erhalten hätten. Diese Formulierung bezieht sich mutmaßlich darauf, dass 30 Patient*innen nach Progress von Hirnmetastasen und Lokalthherapie derselben eine Fortsetzung der Studientherapie (treatment beyond progression, s.o.) erhielten [35]. Da dies gemäß Studienprotokoll nur für Patient*innen mit einem isolierten Progress möglich war und ca. 97% der Patient*innen mit Hirnmetastasen auch extrakranielle Metastasen hatten, ist die Zahl erwartungsgemäß niedrig.

Unseres Erachtens handelt es sich hier nicht um eine komplette Darstellung der erhaltenen Therapie nach Progress und nach Beendigung der Studientherapie. Weiterhin muss hier berücksichtigt werden, dass nur 66 von 291 Patient*innen lokal unbehandelte Hirnmetastasen hatten und 204 von 291 Patient*innen vor Studieneinschluss bereits eine Bestrahlung erhalten hatten.

Die dazu gehörigen Auszüge aus dem Studienprotolle lauten:

5.1.1 (Continuation on Study Treatment After CNS-Only Progression)

If a patient is found to have isolated progression in the CNS (including either parenchymal brain or dural metastases but not skull-based or leptomeningeal metastases) and does not have progression of disease outside the CNS, the patient may be eligible to continue on study drugs after completion of local treatment (radiotherapy or surgery) of the brain/dural metastases to allow for clinical benefit.

Study treatment may be held up to weeks to allow local CNS therapy. Longer holds must be discussed and approved by the medical monitor. Oral study drugs (tucatinib/placebo and capecitabine) are to be held 1 week prior to planned CNS-directed therapy. The potential for radiosensitization with tucatinib is unknown. Capecitabine is a known radiation sensitizer and therefore needs to be held prior to CNS-directed radiotherapy. Trastuzumab has been shown not to potentiate radiation and therefore may continue as per protocol schedule during radiotherapy. Oral study drugs may be re-initiated 7 days or more after completion of SRS/SRT, 21-days or more after WBRT and 28-days or more after surgical resection. Plans for holding and re-initiating study drugs before and after local therapy will require discussion with, and documented approval from, the medical monitor.

Because the primary endpoint of the study is PFS, every effort should be made to avoid radiation or surgery to target lesions in the brain in the absence of progressive disease by RECIST 1.1 unless clinically necessary in the opinion of the investigator.

7.5.4 Prohibited Concomitant Therapy

Radiation therapy, except for palliative radiotherapy at focal non-CNS sites which are not considered target lesions per RECIST 1.1, which may be given after consultation with the medical monitor, provided that there remain other sites of assessable disease accessible by RECIST 1.1

RANO assessment

In this trial, if a patient is found to have progressive disease due to CNS progression per RANO-BM, but does not have progressive disease outside the CNS per RECIST 1.1, the patient may undergo local therapy (radiotherapy or surgery) to the progressive CNS lesion(s), and continue on study drugs after treatment after discussion with and approval from the medical monitor.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tucatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [36, 37].

ESMO-MCBS v1.1 für Tucatinib: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Tucatinib ist ein weiteres Arzneimittel zur Therapie des HER2+ Mammakarzinoms. Die Rate der Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom ist in den letzten Jahren aufgrund der höheren Effektivität der Primärtherapie erfreulicherweise gesunken. Die Behandlung ist allerdings schwieriger geworden, weil ein Großteil der wirksamen Arzneimittel bereits in früheren Krankheitsphasen eingesetzt worden ist. Dazu kommt, dass mit fortgeschrittener Erkrankung zunehmend auch cerebrale Metastasen diagnostiziert werden. In HER2CLIMB lag ihr Anteil bei 47,5%.

Zu diskutieren sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wir haben uns in dieser und einer vorherigen Stellungnahme für den G-BA intensiv mit dem Therapiestandard bei Patient*innen mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom auseinandergesetzt. Auf Basis der CEREBEL-Studie ist Trastuzumab + Capecitabin eine angemessene Vergleichstherapie. Es ist Lapatinib + Capecitabin überlegen. Eine Alternative entsprechend dem Stand der Versorgung wäre eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Cerebrale Metastasen

Tucatinib ist wirksam bei Hirnmetastasen. Es führt zur Verlängerung von PFS und OS. Keine andere Therapie erreicht dieses Ziel. Strahlentherapie lindert Symptome, führt aber auch nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit. Details des IQWiG-Berichtes werden in Kapitel 4.4 diskutiert.

Nebenwirkungsmanagement

Eine belastende und gefährliche Nebenwirkung von Tucatinib ist Diarrhoe. Im Rahmen der HER2CLIMB-Studie kam es zu einigen Fällen schwerer Diarrhoe mit Dehydratation, die bei 2 Patient*innen auch zur Therapie-assoziierten Todesursache beitrugen.

Die Aufklärung der Patient*innen, die sorgfältige Beobachtung, frühzeitige Behandlung mit Antidiarrhika und Dosisreduktion führen in der Versorgung zu deutlich niedrigeren Raten schwerer Diarrhoe als in der Zulassungsstudie. Details des spezifischen Nebenwirkungsmanagements sind in die Fachinformation aufgenommen worden.

Tucatinib ist eine wertvolle Bereicherung der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach intensiver Vortherapie, insbesondere bei Nachweis von cerebralen Metastasen.

7. Literatur

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235:177–182, 1987. DOI: [10.1126/science.3798106](https://doi.org/10.1126/science.3798106)
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659–1672, 2005. DOI: [10.1056/NEJMoa052306](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306)


3. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673–1684, 2005. DOI: [10.1056/NEJMoa052122](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122)
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273–1283, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383)
5. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377:122–131, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643)
6. Minckwitz G von, Huang C, Mano MS et al.: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 380:617–628, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017)
7. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:367–377, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3)
8. Baselga J, Cortes J, Kim S et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109–119, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1113216](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216)
9. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al.: Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 30: 766-773, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz061](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz061)
10. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367:1783–1791, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124)
11. AWMF (2020) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugegriffen: 05. März 2020
12. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al.: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, Bd 19, United States
14. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 29:1634–1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
15. Minckwitz G von, Du Bois A, Schmidt M et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27:1999–2006, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.6618](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618)
16. Madden R, Kosari S, Peterson GM et al.: Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 56:72-80, 2018. DOI: [10.5414/CP203123](https://doi.org/10.5414/CP203123)
17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355:2733–2743, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa064320](https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320)
18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1124–1130, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2008.21.4437](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437)

19. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 30:2585–2592, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.6725](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725)
20. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B et al.: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 24:769–773, 2015. DOI: [10.1016/j.breast.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.08.005)
21. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al.: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33:1564–1573, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.1794](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1794)
22. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2786–2792, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1764)
23. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 29:264–271, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.8213](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213)
24. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al.: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21:2889–2895, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.02.018](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.018)
25. Swain SM, Baselga J, Kim S et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372:724–734, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1413513](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513)
26. Baselga J, Manikhas A, Cortes J et al.: Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 25:592–598, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt543](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt543)
27. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A et al.: Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori*:300891619887225, 2019. DOI: [10.1177/0300891619887225](https://doi.org/10.1177/0300891619887225)
28. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H et al.: Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer Res* 38:4073–4081, 2018. DOI: [10.21873/anticancer.12697](https://doi.org/10.21873/anticancer.12697)
29. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al.: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529-5537, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.6847](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847)
30. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al.: Therapy Landscape in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data From the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 21;11(1). pii: E10. DOI: [10.3390/cancers11010010](https://doi.org/10.3390/cancers11010010)
31. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 382:601-621, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510)
32. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11; 2020; Virtual. Poster PD3-06. <https://bit.ly/3m7rDoV>

33. Kulukian A, Lee A, Taylor J, et al: Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models. *Mol Cancer Ther* 19:976-987, 2020
34. Murthy RK, Loi S, Okines A et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 382:597-609, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609)
35. Lin NU, Borges V, Anders C et al.: Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 38:2610-2619, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00775)
36. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
37. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Thomas Brunner (Universitätsmedizin Magdeburg, Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg), PD Dr. Ulrike Höller (DEGRO, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand