

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tucatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none">▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen. c. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Aus Sicht des pU ist die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere, im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde und in der Studie CEREBEL ein numerischer Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 85) wenig aussagekräftig.

Die Ergebnisse der Studie CEREBEL sind nicht geeignet, die abweichende Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinietherapie nach mindestens 2 HER2-zielgerichteten Therapien zu begründen. Die Population der Studie CEREBEL befand sich überwiegend in früheren Therapielinien als die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und war zum Teil noch nicht mit HER2-zielgerichteten Therapien behandelt worden. Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet lassen sich aus der Studie CEREBEL dementsprechend nicht ableiten.

Unabhängig von der unzureichenden Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ist die vom pU benannte Vergleichstherapie (HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie, die sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richtet), in der von ihm zur Nutzenbewertung vorgelegten Studie HER2CLIMB nicht umgesetzt. Folglich wäre die Studie HER2CLIMB für einen direkten Vergleich von Tucatinib mit der von ihm benannten Vergleichstherapie auch dann nicht für die Nutzenbewertung relevant, wenn die Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend wäre.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB heran. In der Studie HER2CLIMB erfolgt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sondern gegenüber Trastuzumab + Capecitabin. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt unzureichend. Die vorliegende Nutzenbewertung

wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Studie HER2CLIMB wird daher nicht als direkter Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen.

Indirekter Vergleich

Obwohl der pU eine abweichende Auffassung bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vertritt, legt er zur Bewertung von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Lapatinib + Capecitabin vor. Der pU führt den Vergleich über den Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin durch und identifiziert dafür die Studien CEREBEL, ELTOP und LANTERN. Er schließt für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB und für Lapatinib + Capecitabin die Studie CEREBEL ein. Die Studien ELTOP und LANTERN berücksichtigt der pU für den indirekten Vergleich nicht.

Studie HER2CLIMB

Bei der Studie HER2CLIMB handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde Phase-2-RCT zum Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom, das nach der letzten systemischen Therapie progredient war, eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern die Hirnmetastasen unbehandelt waren und keine sofortige lokale Therapie benötigten oder die Hirnmetastasen bereits lokal behandelt wurden und sie während der Screeningphase entweder stabil oder progredient waren, ohne dass eine erneute sofortige Therapieindikation bestand. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Insgesamt wurden 612 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 410 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 202 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitation der Studie HER2CLIMB – Lokale Therapie von Hirnmetastasen nicht gestattet

In der Studie HER2CLIMB war eine Strahlentherapie oder Operation ausschließlich für Läsionen außerhalb des zentralen Nervensystems gestattet. Nur unter bestimmten Bedingungen konnten Patientinnen und Patienten mit einem isolierten radiografischen Progress von bestimmten Hirnmetastasen nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine lokale Therapie ihrer Hirnmetastasen erhalten und anschließend weiter mit der Studienmedikation bis zum 2. Progress behandelt werden. Dies war jedoch aufgrund spezifischer Kriterien nur in Ausnahmefällen möglich. Grundsätzlich sollten laut Studienprotokoll nicht weiter spezifizierte Anstrengungen unternommen werden, um eine Strahlentherapie oder Operation zu vermeiden. Zusätzlich zu den nicht medikamentösen Behandlungsoptionen, war auch der Zugang zu einer

symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen mittels Glukokortikoiden in der Studie HER2CLIMB eingeschränkt.

Die lokale Begleitbehandlung von Hirnmetastasen mittels Operation, stereotaktischer Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung ist, neben einer angemessenen medikamentösen Tumortherapie, Bestandteil der aktuell in Leitlinien empfohlenen Therapie beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom. In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbehandelten (ca. 10 %) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch. Insgesamt erhielten nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. Zusammenfassend ist das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.

Studie CEREBEL

Bei der Studie CEREBEL handelt es sich um eine vorzeitig beendete, offene Phase-3-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits eine Therapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen entweder (neo-)adjuvant oder im metastasierten Stadium erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Trastuzumab war optional. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Insgesamt wurden 540 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 271 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 269 Patientinnen eine Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie CEREBEL war die Inzidenz von Hirnmetastasen als erste Lokalisation des Rezidivs. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU ausgeschlossene Studien

Studie ELTOP

Bei der Studie ELTOP handelt es sich um eine offene Phase-2-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen (≥ 20 Jahre) mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Tumoren unter einer Therapie mit Trastuzumab progredient waren. Patientinnen mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern sie asymptomatisch waren. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Es wurden ausschließlich Patientinnen an japanischen Zentren eingeschlossen. Die Studie wurde aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Es wurden insgesamt 86 Patientinnen eingeschlossen (ursprünglich geplant waren 170 Patientinnen) und in einer 1:1-Randomisierung den

Behandlungsarmen zugeteilt. Jeweils 43 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie ELTOP war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie LANTERN

Bei der Studie LANTERN handelt es sich um eine offene Phase-2 Screening RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder neu diagnostizierte oder innerhalb der letzten 12 Monate progrediente Hirnmetastasen mit mindestens 10 mm Größe aufwiesen. Die vorangegangenen Therapien mussten Trastuzumab, entweder Taxane oder Anthrazykline sowie eine abgeschlossene Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktische Bestrahlung umfassen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Es wurden ausschließlich Patientinnen an Zentren in Großbritannien eingeschlossen. Es wurden insgesamt 30 Patientinnen eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 16 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 14 Patientinnen einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie LANTERN war die Zeit bis zur Progression von Hirnmetastasen. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwertbar

Auswirkungen der Limitation der Studie HER2CLIMB auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs

Indirekte Vergleiche sind generell mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Damit, wie hier vom pU vorgelegt, bei nur 1 Studie auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs mit nur 1 verfügbaren Brückenkomparator Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können, müssen beide Studien eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Durch die beschriebene Limitation bei der Begleitbehandlung von Hirnmetastasen, ist die Aussagesicherheit der Studie HER2CLIMB jedoch eingeschränkt. Auf Basis der Studien HER2CLIMB und CEREBEL kann im adjustierten indirekten Vergleich somit kein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Unzureichende Ähnlichkeit der Studien HER2CLIMB und CEREBEL

Unterschiede in der Therapielinie der metastasierten Erkrankung

Durch die abweichenden Einschlusskriterien bei den notwendigen Vortherapien der Studien HER2CLIMB und CEREBEL befinden sich die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in unterschiedlichen Therapielinien ihrer metastasierten Erkrankung. So hatten die Patientinnen und Patienten in der Studie HER2CLIMB vor Studieneinschluss mindestens 1 Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten, im Median hatten sie bereits 3, im Maximum sogar bis zu 14 Vortherapien erhalten. In der Studie CEREBEL hingegen hatten 44 % der Patientinnen bei Studieneinschluss noch keine Therapie im metastasierten Stadium erhalten.

Unterschiede in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom durch unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung

Die Studien HER2CLIMB und CEREBEL unterscheiden sich im Hinblick auf den Zeitraum der Durchführung. Es liegen etwa 7 Jahre zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien. Innerhalb dieses Zeitraums gab es relevante Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom, was sich maßgeblich in Unterschieden in den verabreichten Vortherapien zwischen den beiden Studien widerspiegelt.

Unterschiede und fehlende Angaben in Studien- Patienten- und Interventionscharakteristika

In der Studie HER2CLIMB wiesen ca. 48 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen zu Studienbeginn auf. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie CEREBEL jedoch ausgeschlossen. Hirnmetastasen sind ein relevanter prognostischer sowie prädiktiver Faktor im Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms und begrenzen sowohl den Therapieerfolg als auch die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Ein indirekter Vergleich mit der Studie CEREBEL, in denen keine Patientinnen mit dem prädiktiven Merkmal Hirnmetastasen eingeschlossen wurden, ist dementsprechend nicht sinnvoll interpretierbar.

Für die Studie CEREBEL liegen keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern vor. Eine Überprüfung der Ähnlichkeit zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL ist für dieses Kriterium somit nicht möglich.

Zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL zeigen sich in weiteren Patientencharakteristika relevante Unterschiede (Abstammung weiß 72,5 % vs. 98 %, Östrogen Rezeptorstatus 58,0 % vs. 47 %, Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose 35,9 % vs. 18 %). Neben den beschriebenen Unterschieden ist für die möglicherweise prädiktiven Merkmale Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, vorherige Chemotherapien, die genaue Anzahl vorheriger Therapien für die metastasierte Erkrankung und Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie keine Aussage zur Ähnlichkeit der beiden Studien möglich. Diese Merkmale wurden jeweils nur für 1 der beiden Studien berichtet. Auch die Begleitbehandlungen in den Studien können nicht verglichen werden, da diese Angaben weder für die Studie HER2CLIMB noch für die Studie CEREBEL vorliegen.

Des Weiteren existieren Unterschiede bei der Dosierung der Studienmedikation. So wurde in der Studie HER2CLIMB Capecitabin im Vergleichsarm mit einer Dosis von 1000 mg 2-mal täglich verabreicht. Abweichend davon wurden die Patientinnen in der Studie CEREBEL im Vergleichsarm gemäß Fachinformation mit 1250 mg 2-mal täglich behandelt.

Ausschluss der Studien ELTOP und LANTERN

Der Ausschluss der Studie ELTOP aufgrund der Studiendurchführung in Japan und dem Einschluss von nur wenigen Patientinnen ist nicht sachgerecht. Die Population der Studie ELTOP ist im Vergleich zur Studie CEREBEL tatsächlich klein (ca. 16 % der Studie CEREBEL) und hätte daher wahrscheinlich nur einen kleinen Einfluss auf die Ergebnisse des

indirekten Vergleichs. Es ist allerdings anzumerken, dass sich in der Studie ELTOP beim Gesamtüberleben eine gegensätzliche Effektrichtung im Vergleich zur Studie CEREBEL zeigt. Angaben zu Vortherapien und zum Krankheitsstadium fehlen nicht nur für die Studie ELTOP, sondern auch für die Studie CEREBEL. Die Studie CEREBEL hat der pU jedoch unabhängig davon für den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Der Ausschluss der Studie LANTERN vom indirekten Vergleich ist sachgerecht.

Zusammenfassung zum indirekten Vergleich

Der indirekte Vergleich ist aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit durch die Limitation in der Studie HER2CLIMB nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Außerdem ist die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL nicht hinreichend erfüllt. Zusätzlich ist der Ausschluss der Studie ELTOP vom pU nicht adäquat begründet. Somit ist der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin.

Tabelle 3: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.