

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Erwachsene, die zuvor 1 gegen HER2-gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts 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.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben ^b	Trastuzumab Emtansin
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine endokrine Therapie nicht in Frage kommt. 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan wird die Studie DESTINY-Breast03 herangezogen.

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.

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. nein). Die Anwendung von Trastuzumab Deruxtecan bzw. Trastuzumab Emtansin entspricht der jeweiligen Fachinformation.

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).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Einschränkung der Studienpopulation

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 erfuhren. Dies entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Deruxtecan. 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.

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.

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 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.

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 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. 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.

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.

Verzerrungspotenzial

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.

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.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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 < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten < 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.

Morbidität

Symptomatik

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.

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö

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 von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Symptome im Armbereich

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.

Belastung durch Haarausfall

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.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

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. 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.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion 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.

Kognitive Funktion

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.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Freude an Sex

Für den Endpunkt Freude an Sex 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.

Weitere Skalen zur gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, sexuelle Aktivität, und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE ≥ 3), Abbruch wegen UEs

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.

Spezifische UEs

Herzerkrankungen (schwere UEs)

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 Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Deruxtecan. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs),

Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs),

Übelkeit (schwere UEs)

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.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des

Unterhautzellgewebes (UEs), Unwohlsein (UEs)

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 Schaden von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Nasenbluten (UEs), Pyrexie (UEs)

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 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.

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).

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten < 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 ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab Deruxtecan.

Tabelle 3: Trastuzumab Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben ^{b, c, d}	Trastuzumab Emtansin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie DESTINY-Breast03 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>c. In die Studie DESTINY-Breast03 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Vortherapie ein Taxan umfasste. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, die kein Taxan erhalten haben, übertragen werden können sind.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine endokrine Therapie nicht in Frage kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.