



IQWiG-Berichte – Nr. 1450

**Trastuzumab Deruxtecan
(Mammakarzinom,
nach 1 Vortherapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-80
Version: 1.0
Stand: 28.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-80

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Susanne Ein Waldt
- Katharina Frangen
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Katrin Nink

Schlagwörter

Trastuzumab, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03529110

Keywords

Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03529110

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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 Patientinnen und Patienten, die zuvor 1 gegen HER2-gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.30
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.33
I 4.3 Ergebnisse	I.34
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.42
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.45
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.45
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.50
I 6 Literatur	I.53
I Anhang A Suchstrategien	I.55
I Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	I.56
I Anhang B.1 Mortalität	I.56
I Anhang B.2 Morbidität	I.57
I Anhang B.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	I.57
I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)	I.61
I Anhang B.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.62
I Anhang B.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	I.63
I Anhang B.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)	I.66
I Anhang B.3 Nebenwirkungen.....	I.67
I Anhang B.4 Subgruppenanalysen	I.74
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.76
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.83

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan	I.8
Tabelle 3: Trastuzumab Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.26
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.28
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.31
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.33
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.35
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.43
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.46
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin	I.51
Tabelle 19: Trastuzumab Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.52
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.77

Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.80
Tabelle 22: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin.....	I.80
Tabelle 23: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	I.81

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben	I.56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.57
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.58
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.59
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.59
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.60
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.61
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.61
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.62
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte).....	I.62
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.63
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.63
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.64
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.64
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.65

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ..	I.65
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.66
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.66
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.67
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs	I.67
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	I.68
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs	I.68
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs).....	I.69
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs).....	I.69
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	I.70
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Nasenbluten (PT, UEs)	I.70
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Pyrexie (PT, UEs).....	I.71
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Unwohlsein (PT, UEs).....	I.71
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs).....	I.72
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs).....	I.72
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs).....	I.73
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs)	I.73
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“	I.74
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „ ≥ 65 Jahre“	I.74
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion, Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „ja“.....	I.75
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion, Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „nein“.....	I.75

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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
<p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

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.

I 2 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trastuzumab Deruxtecan (Stand zum 06.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Trastuzumab Deruxtecan (letzte Suche am 24.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab Deruxtecan (letzte Suche am 06.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab Deruxtecan (letzte Suche am 06.07.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab Deruxtecan (letzte Suche am 09.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
DS8201-A-U302 (DESTINY-Breast03 ^d)	ja	ja	nein	ja [1]	ja [2-4]	ja [5,6]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DESTINY-Breast03	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit pathologisch bestätigtem Mammakarzinom: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht resezierbar oder metastasiert ▪ HER2-positiv^c ▪ die im fortgeschrittenen / metastasierten Stadium bereits mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden oder innerhalb von 6 Monaten nach neo-adjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren^d ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab Deruxtecan (N = 261) ▪ Trastuzumab Emtansin (N = 263) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch jeglicher Ursache ▪ Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienabbruch jeglicher Ursache oder Studienende^f 	172 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Republik Korea, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 08/2018–laufend Datenschnitt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 21.05.2021^g 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: progressionsfreies Überleben (BICR) ▪ sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 20 Jahren in Japan und Korea bzw. ≥ 18 Jahren in den anderen Ländern</p> <p>c. Gemäß der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists wird ein HER2-positiver Tumorstatus entweder durch einen IHC-Wert von 3+ oder durch Bestätigung mittels ISH oder FISH bestimmt [7].</p> <p>d. Vorliegen einer dokumentierten radiologischen Progression</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Gemäß finaler Protokollversion Amendment 6 (25.09.2020): Nach Erreichen von ca. 250 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>g. 1. Interimsanalyse nach 234 PFS-Ereignissen</p> <p>BICR: Blinded independent Central Review; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ –Hybridisierung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ Hybridisierung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DESTINY-Breast03	Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG ^a i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	Trastuzumab Emtansin 3,6 mg/kg KG ^a i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus
	Dosisanpassungen^b Dosisunterbrechung bis 28 Tage ^c und Dosisreduktion ^d waren wie folgt erlaubt: 1. Dosisstufe: 4,4 mg/kg KG 2. Dosisstufe: 3,2 mg/kg KG	Dosisanpassungen^b Dosisunterbrechung bis 28 Tage ^c und Dosisreduktion ^c waren wie folgt erlaubt: 1. Dosisstufe: 3,0 mg/kg KG 2. Dosisstufe: 2,4 mg/kg KG
	Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mussten mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sein. Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit einem anti-HER2-gerichteten ADC (wie z. B. T-DM1) im metastasierten Setting. Behandlung in der adjuvanten / neoadjuvanten Phase war zulässig, wenn ein Progress nicht innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten war. ▪ therapeutische Strahlentherapie oder größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder palliative stereotaktische Strahlentherapie innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung ▪ systemische Behandlung mit Krebsmedikamenten (Immuntherapie [nicht Antikörper-basierten Therapie]), Retinoidtherapie oder Hormonbehandlung innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung; Antikörper-basierte Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder Behandlung mit Nitrosoharnstoffverbindungen oder Mitomycin C innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung; oder Behandlung mit kleinmolekularen zielgerichteten Therapien innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlung mit der Studienmedikation, je nachdem, was länger war ▪ Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (eine Wash-out-Phase von ≥ 3 Eliminationshalbwertszeiten des Inhibitors ist notwendig)^e Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Ermessen des Prüfarztes bzw. des Prüfarztes^f Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapie ▪ Behandlung mit (Hydro-)Chloroquin^g ▪ chronische systemische Kortikosteroide (i. v. oder oral) oder andere Immunsuppressiva (ausgenommen zur Behandlung von UEs) ▪ andere experimentelle Therapie ▪ Radiotherapie^h 	
<p>a. gemäß Studienprotokoll Amendment 5 (23.04.2020): Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um $\geq \pm 10$ % des Ausgangsgewichtes im Vergleich zur Baseline wird die Dosis der Patientin bzw. des Patienten auf Basis des aktualisierten Gewichtes neu berechnet.</p> <p>b. Dosisanpassung entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation</p> <p>c. Therapiepausen sind bis zu einer Dauer von 28 Tagen ab dem geplanten Anwendungszeitpunkt möglich. Benötigt die Patientin bzw. der Patient eine längere Verzögerung der nächsten Dosierung als 28 Tage (48 Tage seit der letzten Infusion), wird die Patientin bzw. der Patient die Behandlung mit der Studienmedikation permanent abbrechen und wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet.</p> <p>d. Sobald die Dosis der Studienmedikation aufgrund von Toxizität reduziert wurde, sollten alle folgenden Zyklen in reduzierter Dosisstufe verabreicht werden, außer es ist eine weitere Dosisreduktion erforderlich. Sofern die Toxizitäten nach 2 Dosisreduktionen > 2 Wochen fortbestehen, erfolgt der Abbruch der Studienmedikation. Eine Dosiserhöhung ist in der Studie nicht erlaubt.</p> <p>e. gemäß Studienprotokoll Amendment 5 (23.04.2020): Streichung von CYP3A4, OATP und Nahrungsmitteln, die Grapefruit enthalten von der Liste der verbotenen Medikationen aus den Ausschlusskriterien, aufgrund neuer Studienerkenntnisse, die keinen klinischen Einfluss dieser Substanzen zeigen.</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
f. z. B.: zur Prophylaxe: hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Antiemetika		
g. Aufnahme als verbotene Begleitmedikation gemäß Studienprotokoll Amendment 5 (23.04.2020)		
h. ausgenommen palliative Strahlentherapie vorbestehender metastasierter Region		
ADC: Antikörper-Wirkstoff Konjugat; CYP3A4: Zytochrom P450; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; KG: Körpergewicht; OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T-DM1: Trastuzumab Emtansin; UE: unerwünschte Ereignisse		

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. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

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 [8,9].

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 (PFS). Relevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Datenschnitte

Bei der DESTINY-Breast03-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Für die Nutzenbewertung zieht der pU eine Auswertung zum 1. Datenschnitt (21.05.2021) heran. Dabei handelt es sich laut Studienprotokoll um die nach 234 PFS-Ereignissen geplante 1. Interimsanalyse.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
DESTINY-Breast03	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	▪ 40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (\pm 14 Tage) später
Gesundheitszustand ((EQ-5D VAS)	▪ 40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (\pm 14 Tage) später
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	▪ 40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (\pm 14 Tage) später
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ 40 Tage (+ 7 Tage) Follow-up nach letzter Gabe der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ^a
a. SUE, die nach Beurteilung der Prüferin / Prüfertes in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen, wurden auch dann als SUE erfasst, wenn sie später als 48 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erstmalig auftraten oder ihr Schweregrad zugenommen hatte.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie DESTINY-Breast03 wird lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation, zuzüglich 40 Tage erhoben wurden. Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt jeweils noch eine Erhebung nach weiteren 3 Monate hinzu. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Emtansin
Charakteristikum	N ^a = 261	N ^a = 263
Kategorie		
DESTINY-Breast03		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (11)	54 (12)
Geschlecht [w / m], %	> 99 / < 1	> 99 / < 1
Region, n (%)		
Asien	149 (57)	160 (61)
Nordamerika	17 (7)	17 (7)
Europa	54 (21)	50 (19)
Rest der Welt	41 (16)	36 (14)
ECOG PS, n (%)		
0	154 (59)	175 (67)
1	106 (41)	87 (33)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
Abstammung, n (%)		
weiß	71 (27)	72 (27)
schwarz oder afroamerikanisch	10 (4)	9 (3)
asiatisch	152 (58)	162 (62)
mehrere	2 (1)	0 (0)
sonstige	26 (10)	20 (8)
Hormonrezeptorstatus (EDC), n%		
positiv	128 (49)	139 (53)
negativ	132 (51)	123 (47)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
viszerale Erkrankung zur Baseline, n (%)		
ja	195 (75)	189 (72)
nein	66 (25)	74 (28)
ZNS-Metastasen zur Baseline, n (%)		
ja	43 (17)	39 (15)
nein	218 (84)	224 (85)
HER2 Expression ^b (IHC), n (%)		
0	0 (0)	0 (0)
1+	1 (< 1)	0 (< 1)
2+	25 (10)	30 (11)
3+	234 (90)	232 (88)
nicht auswertbar	1 (< 1)	1 (< 1)
HER2 Genamplifikation ^b (ISH), n (%)		
amplifiziert	24 (9)	29 (11)
nicht amplifiziert	2 (1)	2 (1)
fehlend	235 (90)	232 (88)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Emtansin
Charakteristikum	N ^a = 261	N ^a = 263
Kategorie		
Linien der vorherigen Anti-HER2-Therapie im metastasierten Stadium n (%)		
≤ 1 ^c	215 (82)	211 (80)
≥ 2	46 (18)	52 (20)
Linien der vorherigen systemischen Therapien im metastasierten Stadium, n (%)		
0 ^d	1 (< 1)	1 (< 1)
1	108 (41)	102 (39)
2	60 (23)	64 (24)
3	44 (17)	45 (17)
4	15 (6)	23 (9)
≥5	33 (13)	28 (11)
Mittelwert (SD)	2,4 (2,0)	2,5 (2,0)
Median [Min; Max]	2,0 [0; 16]	2,0 [0; 15]
vorherige Behandlung mit Pertuzumab (EDC), n (%)		
ja	159 (61)	156 (59)
nein	101 (39)	106 (40)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
Zeit von der ersten, histologischen Diagnose bis zur Studienbehandlung [Monate]	N = 257	N = 261
Mittelwert (SD)	59,5 (56,5)	57,3 (55,8)
Median [Min; Max]	38,8 [4; 346]	40,7 [5; 325]
Therapieabbruch, n (%) ^e	125 (49)	214 (82)
Studienabbruch, n (%)	13 (5)	11 (4)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Gemäß Fachinformation wird ein HER2-positiver Tumorstatus entweder durch einen IHC-Wert von 3+ oder durch Bestätigung mittels ISH oder FISH bestimmt [8,9]. Einen IHC-Wert von 2+ in Kombination mit einem positiven ISH-Ergebnis wiesen im Interventionsarm 25 (9,6 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 30 (11,4 %) Patientinnen und Patienten auf [5]</p> <p>c. Gemäß Einschlusskriterien wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ihre vorherige Anti-HER2-Therapie nicht im metastasierten Stadium erhalten haben, sondern wenn sie innerhalb von 6 Monaten nach neo-adjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erlitten haben (siehe Tabelle 6). Dies trifft gemäß Angaben im EPAR auf 25 Patientinnen und Patienten im Trastuzumab Deruxtecan-Arm und 32 Patientinnen und Patienten im Trastuzumab Emtansin-Arm zu [10]. Differenzierte Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb der jeweiligen Behandlungssettings liegen in den Studienunterlagen nicht vor.</p> <p>d. Bei 2 Patientinnen und Patienten, die irrtümlich randomisiert, aber nicht behandelt wurden, waren die Seiten mit den Angaben zu früheren systemischen Krebstherapien nicht ausgefüllt.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Trastuzumab Deruxtecan-Arm vs. Trastuzumab Emtansin-Arm waren: Krankheitsprogression gemäß mRECIST v1.1 (26 % vs. 61 %), UEs (14 % vs. 7 %), Widerruf der Einwilligung (5 % vs. 4 %)</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Emtansin
Charakteristikum	N ^a = 261	N ^a = 263
Kategorie		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; EDC: Electronic Data Capture; FISH: Fluoreszenz-in-situ –Hybridisierung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten der Studie DESTINY-Breast03 waren bei Studieneintritt im Mittel 54 Jahre alt. Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms wiesen zu 59 % einen ECOG-PS von 0 auf, während dies im Vergleichsarm bei 67 % der Fall war. Eine viszerale Erkrankung zu Studienbeginn lag bei etwa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten vor. Darüber hinaus haben ca. 60 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ≥ 2 systemische Therapien im metastasierendem Stadium erhalten und etwa 20 % der Patientinnen und Patienten ≥ 4 . Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten wurden mit Pertuzumab vorbehandelt.

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 (siehe Tabelle 4). Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Anti-HER2-Therapien in der Vorbehandlung erhalten haben, sind Gegenstand der Nutzenbewertung A22-81 [11].

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 (siehe Tabelle 9). 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 [12,13]. 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-HER2-2-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. Eine zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit findet sich in Abschnitt I 4.2.

Hinzukommt, dass von der Zulassung auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, die in der Vorbehandlung ausschließlich eine Anti-HER2-Therapie aber kein Taxan erhalten haben. Diese Patientinnen und Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, sodass für sie auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Trastuzumab Deruxtecan N = 261	Trastuzumab Emtansin N = 263
DESTINY-Breast03		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 257	N = 261
Median [Min; Max]	14,30 [0,7; 29,8]	6,90 [0,7; 25,1]
Mittelwert (SD)	13,68 (6,29)	8,02 (6,03)
Studiendauer [Monate]		
Median [Min; Max]	16,2 [0,0; 32,7]	15,3 [0,0; 31,3]
Mittelwert (SD)	16,3 (5,7)	14,9 (6,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [95 %-KI]	16,7 [16,2; 17,2]	16,5 [16,0; 17,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 14,3 Monaten etwa doppelt so lang wie im Kontrollarm (6,9 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 16,7 Monate und im Kontrollarm 16,5 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt ist (siehe Tabelle 8), sind die Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben insbesondere im Vergleichsarm deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter der Behandlung (zuzüglich 40 Tage für Nebenwirkungen und für Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzüglich weiterer 3 Monate) treffen. Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der zwischen den beiden Studienarmen bestehenden Unterschieden in den Behandlungsdauern auch Unterschiede in der

Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt I 4.1)

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 261	Trastuzumab Emtansin N = 263
DESTINY-Breast03		
Gesamt	78 (29,9)	164 (62,4)
systemisch ^a	78 (29,9)	164 (62,4)
Trastuzumab	23 (8,8)	66 (25,1)
Trastuzumab Deruxtecan	0 (0)	30 (11,4)
Trastuzumab Emtansin	43 (16,5)	17 (6,5)
Pertuzumab	11 (4,2)	25 (9,5)
Taxan	5 (1,9)	16 (6,1)
Taxan & Trastuzumab	3 (1,1)	15 (5,7)
andere anti-HER2 (inkl. Anti-HER2-TKI und andere Anti-HER2-Antikörper oder ADC)	16 (6,1)	73 (27,8)
Anti-HER2 TKI	13 (5,0)	66 (25,1)
andere Anti-HER2-Antikörper oder ADC	3 (1,1)	13 (4,9)
Hormontherapie	13 (5,0)	21 (8,0)
andere systemische Therapie ^b	40 (15,3)	126 (47,9)
Strahlentherapie	10 (3,8)	25 (9,5)
chirurgische Eingriffe	2 (0,8)	10 (3,8)
a. Patientinnen und Patienten wurden möglicherweise mit mehr als 1 Folgetherapie behandelt. b. Es sind keine Informationen verfügbar, um welche anderen systemischen Therapien es sich handelt. ADC: Antikörper-Wirkstoff Konjugat; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Grundsätzlich konnten Folgetherapien nach Rezidiv in der Studie DESTINY-Breast03 uneingeschränkt verabreicht werden. 29,9 % vs. 62,4 % der Patientinnen und Patienten erhielten bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts mindestens eine antineoplastische Folgetherapie. 16,5 % derjenigen Patientinnen und Patienten, die in der Studie im Interventionsarm mit Trastuzumab Deruxtecan behandelt wurden, erhielten als Folgetherapie Trastuzumab Emtansin. Dieser Wirkstoff wird in den Leitlinien allerdings für die Anwendung in der 2. Behandlungslinie empfohlen. Im Vergleichsarm wurden Trastuzumab und Anti-HER2 Tyrosinkinase-Inhibitoren mit jeweils 25,1 % bzw. 27,8 %, am häufigsten als Folgetherapien eingesetzt, sowie Trastuzumab Deruxtecan (11,4%). Weiterhin wurde in beiden

Behandlungsarmen Pertuzumab als Folgetherapie eingesetzt (4,2 % vs. 9,5 %). Entsprechend der Zulassung für Pertuzumab darf dieser Wirkstoff nur eingesetzt werden, sofern zuvor keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie verwendet wurde [14]. Dementsprechend wurde Pertuzumab als Folgetherapie nicht zulassungskonform verwendet. Zudem wurden auch andere nicht gegen HER2 gerichtete Therapien eingesetzt, zu denen aber keine detaillierteren Informationen vorliegen.

Den aktuellen Leitlinien lassen sich keine klaren Empfehlungen für die Therapie der vorliegenden Indikation ab der 3. Behandlungslinie entnehmen [10,12,13]. Zudem zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Folgetherapien der Interventions- und Vergleichspopulation. Insgesamt haben die oben beschriebenen Aspekte keine Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DESTINY-Breast03	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast03 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass er von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 auf den deutschen Versorgungskontext ausgehe. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Abweichungen zu der Population der Mammakarzinompatientinnen und Mammakarzinompatienten im inoperablem oder metastasiertem Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext auf. Darüber hinaus gäbe es ebenfalls keinerlei Beeinträchtigung durch Diagnostik und Durchführung der Therapie, da

diese internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland zum Einsatz kämen, beziehungsweise den jeweiligen Fachinformationen entsprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Aspekte, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext beeinflussen, wurden zudem zu Beginn des Abschnitts unter der Überschrift Einschränkung der Studienpopulation diskutiert.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik erhoben anhand des EORTC QLQ – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Thrombozytenzahl vermindert (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs ^b	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^c
DESTINY-Breast03	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor.

c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Nasenbluten (PT, UEs), Pyrexie (PT, UEs), Unwohlsein (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) und Übelkeit (PT, schwere UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) Responderanalysen vor. Diese sind als Zeit bis zur „erstmaligen Verschlechterung“ oder bis zur „bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 oder ≥ 15 Punkte operationalisiert.

Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und die EQ-5D VAS

Der pU legt für die VAS des EQ-5D Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um jeweils ≥ 10 oder ≥ 15 Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der

Skalenspannweite). Für die Nutzenbewertung wird daher die Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) herangezogen.

Auch für die EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 legt der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um jeweils ≥ 10 oder ≥ 15 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten wird als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Begründung siehe [16]).

Operationalisierung der Verschlechterung

Wie oben beschrieben legt der pU für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Endpunkt Gesundheitszustand Analysen zur erstmaligen Verschlechterung und zur bestätigten Verschlechterung vor. Eine Bestätigung ist in der Studie so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

Grundsätzlich sind beide Operationalisierungen patientenrelevant. Jedoch sind die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar. Dies wird nachfolgend erläutert.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Angaben zur tatsächlich in der Studie vorliegenden Beobachtungsdauer vor. Die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte ist jedoch an die Behandlungsdauer geknüpft und damit zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle 8 und Tabelle 10). Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in der Behandlungsdauern abschätzen - im Interventionsarm ist sie etwa doppelt so lang wie im Kontrollarm (siehe Abschnitt I 3.2). Auch fielen in der Studie DESTINY-Breast03 die Rückläufe der Fragebogen im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Ebenfalls problematisch ist, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Es liegen keine Angaben vor, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm einer einmaligen Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt. Deswegen werden für die Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Abweichend von der Vorgabe in der Dossiervorlage [17] sind in den Auswertungen der Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs neben

therapiebezogenen UEs auch UEs enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sein können. In Modul 4 A begründet der pU dies durch das Fehlen einer vollständigen und validen Definition erkrankungsbezogener Ereignisse in der vorliegenden Indikation zur klaren Abgrenzung erkrankungsbezogener zu anderen unerwünschten Ereignissen. Dies ist nicht sachgerecht. Da in den Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in der Studie DESTINY-Breast03 jeweils nur wenige Ereignisse enthalten sind, die potenziell einer Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können, werden die vorliegenden Daten zu den Nebenwirkungen jedoch ohne Einschränkungen zur Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a)	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^b
DESTINY-Breast03	N	N	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^d	H ^d	H ^e	H ^d	H ^d	H ^d

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Nasenbluten (PT, UEs), Pyrexie (PT, UEs), Unwohlsein (PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) und Übelkeit (PT, schwere UEs)
c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen
e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der Studie DESTINY-Breast03 ist nur für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben niedrig.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustands wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen, außer für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Thrombozytenzahl vermindert, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert liegt aufgrund der Größe des Effekts, welches sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurve in I Anhang B.3) trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten, die sich aus der Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ergeben, reduziert. In der Studie DESTINY-Breast03 können bereits aus den oben beschriebenen Gründen für alle Endpunkte außer Gesamtüberleben und Thrombozytenzahl vermindert maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Vorbehandlung werden auch für diese beiden Endpunkte maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, ausgesprochen.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab Deruxtecan mit Trastuzumab Emtansin bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B abgebildet. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
DESTINY-Breast03					
Mortalität					
Gesamtüberleben	261	n. e. 33 (12,6)	263	n. e. 53 (20,2)	0,55 [0,36; 0,86]; 0,007 ^a
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^b					
Fatigue	261	5,6 [3,0; 9,9] 150 (57,5)	263	3,6 [2,8; 5,5] 153 (58,2)	0,84 [0,67; 1,05]; 0,126 ^a
Übelkeit und Erbrechen	261	2,8 [1,6; 3,0] 191 (73,2)	263	9,7 [8,3; 13,9] 116 (44,1)	1,98 [1,56; 2,49]; < 0,001 ^a
Schmerzen	261	8,5 [5,6; 14,5] 142 (54,4)	263	6,9 [5,3; 9,8] 137 (52,1)	0,87 [0,69; 1,10]; 0,238 ^a
Dyspnoe	261	n. e. [15,8; n. b.] 101 (38,7)	263	15,2 [11,7; n. b.] 98 (37,3)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,210 ^a
Schlaflosigkeit	261	19,4 [10,7; n. b.] 115 (44,1)	263	12,7 [7,2; n. b.] 112 (42,6)	0,86 [0,66; 1,11]; 0,243 ^a
Appetitverlust	261	4,2 [2,9; 5,6] 160 (61,3)	263	10,3 [6,6; 20,5] 115 (43,7)	1,44 [1,13; 1,83]; 0,003 ^a
Verstopfung	261	5,6 [4,2; 8,3] 154 (59,0)	263	8,5 [5,7; 12,6] 122 (46,4)	1,24 [0,97; 1,58]; 0,083 ^a
Diarrhö	261	n. e. [17,1; n. b.] 106 (40,6)	263	n.e. [17,8; n. b.] 62 (23,6)	1,73 [1,26; 2,38]; < 0,001 ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^b					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	261	5,7 [4,3; 11,0] 145 (55,6)	263	11,7 [8,3; 16,7] 113 (43,0)	1,23 [0,96; 1,58]; 0,100 ^a
Symptome im Brustbereich	261	n. e. 56 (21,5)	263	n. e. 52 (19,8)	0,85 [0,58; 1,24]; 0,403 ^a
Symptome im Armbereich	261	10,3 [7,7; 16,7] 134 (51,3)	263	5,6 [4,2; 9,0] 137 (52,1)	0,74 [0,58; 0,94]; 0,014 ^a
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesundheitszustand^d (EQ- 5D VAS)	261	24,6 [19,4; n. b.] 91 (34,9)	263	14,4 [12,0; n. b.] 93 (35,4)	0,75 [0,56; 1,01]; 0,061 ^a

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30^e					
globaler Gesundheitsstatus	261	6,9 [4,4; 10,4] 146 (55,9)	263	7,2 [5,7; 10,3] 135 (51,3)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,885 ^a
körperliche Funktion	261	n. e. [14,3; n. b.] 109 (41,8)	263	12,0 [8,3; n. b.] 104 (39,5)	0,87 [0,66; 1,15]; 0,326 ^a
Rollenfunktion	261	11,6 [6,2; 23,7] 130 (49,8)	263	6,3 [4,7; 8,9] 138 (52,5)	0,75 [0,59; 0,96]; 0,022 ^a
emotionale Funktion	261	16,7 [12,9; 19,4] 117 (44,8)	263	11,1 [8,4; 15,2] 107 (40,7)	0,80 [0,61; 1,05]; 0,101 ^a
kognitive Funktion	261	10,3 [8,6; 14,5] 138 (52,9)	263	8,3 [4,8; 10,3] 135 (51,3)	0,78 [0,61; 0,99]; 0,041 ^a
soziale Funktion	261	7,3 [5,6; 11,8] 147 (56,3)	263	8,4 [5,8; 11,7] 126 (47,9)	1,04 [0,82; 1,32]; 0,774 ^a
EORTC QLQ-BR23^e					
Körperbild	261	17,3 [10,7; 21,0] 121 (46,4)	263	n. e. [12,4; n. b.] 81 (30,8)	1,35 [1,02; 1,80]; 0,039 ^a
sexuelle Aktivität	261	n. e. 60 (23,0)	263	n. e. [22,6; n. b.] 57 (21,7)	0,93 [0,65; 1,34]; 0,707 ^a
Freude an Sex			keine verwertbaren Daten ^c		
Zukunftsperspektive	261	n. e. [19,4; n. b.] 88 (33,7)	263	21,2 [16,7; n. b.] 73 (27,8)	0,98 [0,72; 1,35]; 0,920 ^a
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	257	k. A. 256 (99,6)	261	k. A. 249 (95,4)	–
SUEs ^f	257	k. A. 49 (19,1)	261	k. A. 47 (18,0)	0,74 [0,49; 1,11]; 0,146 ^g
schwere UEs ^{f, h}	257	k. A. 134 (52,1)	261	k. A. 126 (48,3)	0,79 [0,62; 1,02]; 0,084 ^g
Abbruch wegen UEs ^f	257	k. A. 35 (13,6)	261	k. A. 19 (7,3)	1,12 [0,64; 1,98]; 0,684 ^g
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^h)	257	k. A. 0 (0)	261	k. A. 0 (0)	–

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^h)	257	k. A. 17 (6,6)	261	k. A. 52 (19,9)	0,27 [0,16; 0,47]; < 0,001
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	257	k. A. 237 (92,2)	261	k. A. 152 (58,2)	2,86 [2,33; 3,52]; < 0,001 ^g
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	257	k. A. 139 (54,1)	261	k. A. 75 (28,7)	1,96 [1,48; 2,60]; < 0,001 ^g
Nasenbluten (PT, UEs)	257	k. A. 29 (11,3)	261	k. A. 42 (16,1)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001 ^g
Pyrexie (PT, UEs)	257	k. A. 27 (10,5)	261	k. A. 39 (14,9)	0,45 [0,27; 0,74]; 0,001 ^g
Unwohlsein (PT, UEs)	257	k. A. 29 (11,3)	261	k. A. 10 (3,8)	2,64 [1,28; 5,45]; 0,006 ^{f, g}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^h) ⁱ	257	k. A. 23 (8,9)	261	k. A. 4 (1,5)	4,38 [1,51; 12,76]; 0,003 ^g
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^h)	257	k. A. 39 (15,2)	261	k. A. 7 (2,7)	4,49 [2,00; 10,08]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^h)	257	k. A. 15 (5,8)	261	k. A. 1 (0,4)	11,24 [1,48; 85,45]; 0,003
Übelkeit (PT, schwere UEs ^h)	257	k. A. 17 (6,6)	261	k. A. 1 (0,4)	15,62 [2,08; 117,54]; < 0,001 ^f

a. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen.

b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

c. Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt drastisch sinkender Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung

d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>f. Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor.</p> <p>g. Hazard Ratio berechnet anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test.</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. darunter die PTs „Fatigue“ und „Asthenie“ als häufigste Manifestationen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 \geq 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE \geq 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- viszerale Erkrankung zu Studienbeginn (ja / nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.4 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan		Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^b
DESTINY-Breast03						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	212	n. e. 24 (11,3)	206	n. e. 47 (22,8)	0,43 [0,27; 0,71]	< 0,001
≥ 65 Jahre	49	n. e. 9 (18,4)	57	n. e. 6 (10,5)	1,74 [0,62; 4,88]	0,289
Gesamt					Interaktion:	0,014 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)^e						
kognitive Funktion						
viszerale Erkrankung zu Studienbeginn						
ja	195	8,8 [6,0; 13,6] 109 (55,9)	189	8,4 [4,8; 11,1] 94 (49,7)	0,88 [0,67; 1,17]	0,380
nein	66	n. e. [9,0; n. b.] 29 (43,9)	74	5,0 [3,0; 12,9] 41 (55,4)	0,49 [0,31; 0,80]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,040 ^c
a. Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells per Subgruppe mit Behandlung als Faktor						
b. Unstratifizierter Logrank-Test						
c. Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe						
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung zu Studienbeginn vor.

Bei Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zu Studienbeginn zeigt sich 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Symptome im Armbereich (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Symptome im Armbereich liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,27; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 1,74 [0,62; 4,88] p = 0,289	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^c		
Fatigue	5,6 vs. 3,6 HR: 0,84 [0,67; 1,05] p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,8 vs. 9,7 HR: 1,98 [1,56; 2,49] HR: 0,51 [0,40; 0,64] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	54,4 % vs. 52,1 % HR: 0,87 [0,69; 1,10] p = 0,238	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	38,7 % vs. 37,3 % HR: 0,84 [0,63; 1,11] p = 0,210	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	19,4 vs. 12,7 HR: 0,86 [0,66; 1,11] p = 0,243	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,2 vs. 10,3 HR: 1,44 [1,13; 1,83] HR: 0,69 [0,55; 0,88] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Verstopfung	5,6 vs. 8,5 HR: 1,24 [0,97; 1,58] p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 1,73 [1,26; 2,38] HR: 0,58 [0,42; 0,79] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^c		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	5,7 vs. 11,7 HR: 1,23 [0,96; 1,58] p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,58; 1,24] p = 0,403	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	10,3 vs. 5,6 HR: 0,74 [0,58; 0,94] p = 0,014	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS ^f	24,6 vs. 14,4 HR: 0,75 [0,56; 1,01] p = 0,061	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30^g		
globaler Gesundheitsstatus	6,9 vs. 7,2 HR: 0,99 [0,78; 1,25] p = 0,885	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. 12,0 HR: 0,87 [0,66; 1,15] p = 0,326	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	11,6 vs. 6,3 HR: 0,75 [0,59; 0,96] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
emotionale Funktion	16,7 vs. 11,1 HR: 0,80 [0,61; 1,05] p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion		
viszerale Erkrankung zu Studienbeginn		
ja	8,8 vs. 8,4 HR: 0,88 [0,67; 1,17] p = 0,380	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	n. e. vs. 5,0 HR: 0,49 [0,31; 0,80] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	7,3 vs. 8,4 HR: 1,04 [0,82; 1,32] p = 0,774	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23^g		
Körperbild	17,3 vs. n. e. HR: 1,35 [1,02; 1,80] HR: 0,74 [0,56; 0,98] ^d p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,65; 1,34] p = 0,707	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	n. e. vs. 21,2 HR: 0,98 [0,72; 1,35] p = 0,920	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	k. A. vs. k. A. HR: 0,74 [0,49; 1,11] p = 0,146	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	k. A. vs. k. A. HR: 0,79 [0,62; 1,02] p = 0,084	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	k. A. vs. k. A. HR: 1,12 [0,64; 1,98] p = 0,684	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: n. b. p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 0,27 [0,16; 0,47] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 2,86 [2,33; 3,52] HR: 0,35 [0,28; 0,43] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 1,96 [1,48; 2,60] HR: 0,51 [0,38; 0,68] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Nasenbluten (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 0,41 [0,25; 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pyrexie (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 0,45 [0,27; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Unwohlsein (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 2,64 [1,28; 5,45] HR: 0,38 [0,18; 0,78] ^d p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 4,38 [1,51; 12,76] HR: 0,23 [0,08; 0,66] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 4,49 [2,00; 10,08] HR: 0,22 [0,10; 0,50] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 11,24 [1,48; 85,45] HR: 0,09 [0,01; 0,68] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Übelkeit (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 15,62 [2,08; 117,54] HR: 0,06 [0,01; 0,48] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30 UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
Verkürzte Beobachtungsdauer	
	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetitverlust: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ kognitive Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ viszerale Erkrankung zu Studienbeginn (nein): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-BR23 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körperbild: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytenzahl vermindert (schweres UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Übelkeit (jeweils schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nasenbluten, Pyrexie (jeweils UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Unwohlsein (jeweils UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 Schwere Kategorien 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 eine 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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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. 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. 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. 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Daiichi Sankyo. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 antibody Drug Conjugate, versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with Trastuzumab and Taxane; study DESTINY-Breast03; Clinical Study Report Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2021.
2. ClinicalTrials.gov. DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110?term=NCT03529110&draw=2&rank=1>.
3. E. U. Clinical Trials Register. 2018-000222-61 - A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane [online]. 2018. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000222-61/GB/>.
4. International Clinical Trials Registry Platform. JPRN-JapicCTI-183976 - DS-8201a Versus Ado Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] [online]. 2021. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183976>.
5. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022; 386(12): 1143-1154. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>.
6. European Medicines Agency. Enhertu; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31(31): 3997-4013. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.50.9984>.
8. Daiichi Sankyo Europe. Fachinformation Enhertu, Stand Juli 2022.
9. Roche. Kadcyla [online]. 2022 [Zugriff: 29.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom. 2021.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A22-81. 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-81.html>].
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. 2021.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
14. Roche. Perjeta [online]. 2021 [Zugriff: 29.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 27.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-40_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2019 [Zugriff: 27.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21_VerfO_Aenderung-Anlage-I-II_Kapitel-5_Anlage-II-7.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Trastuzumab Deruxtecan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

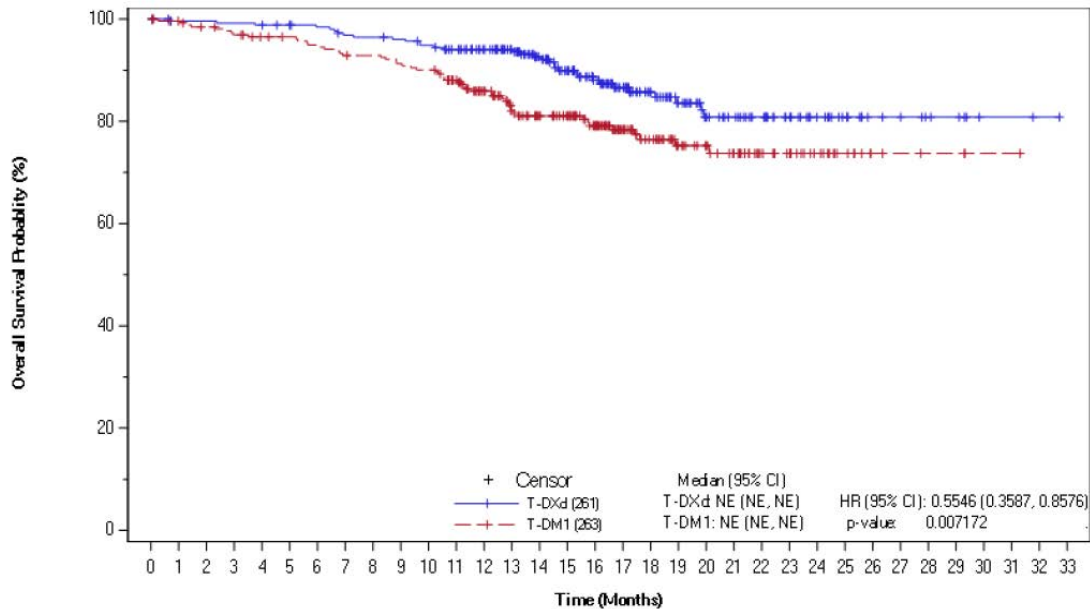
Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a

I Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

I Anhang B.1 Mortalität



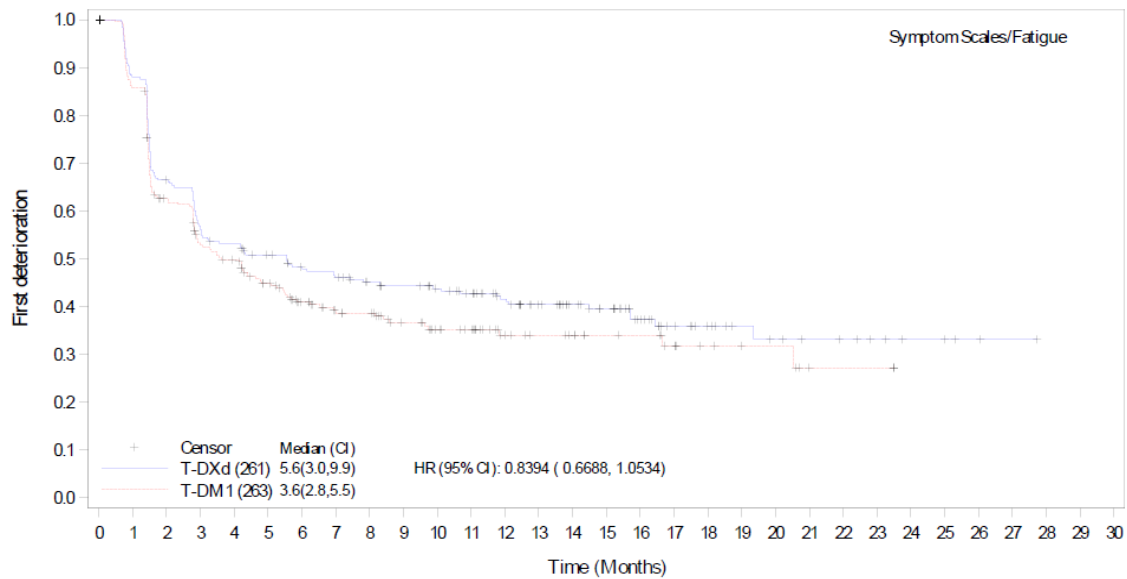
Subjects still at Risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
T-DXd (261)	261	256	256	255	254	251	249	244	243	241	237	230	218	202	180	158	133	108	86	71	56	50	42	33	24	18	11	10	7	6	2	2	1	0
T-DM1 (263)	263	258	253	248	243	241	236	232	231	227	224	210	188	165	151	140	120	91	75	58	52	44	32	27	18	11	5	4	3	3	1	1	0	

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben

I Anhang B.2 Morbidität

I Anhang B.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

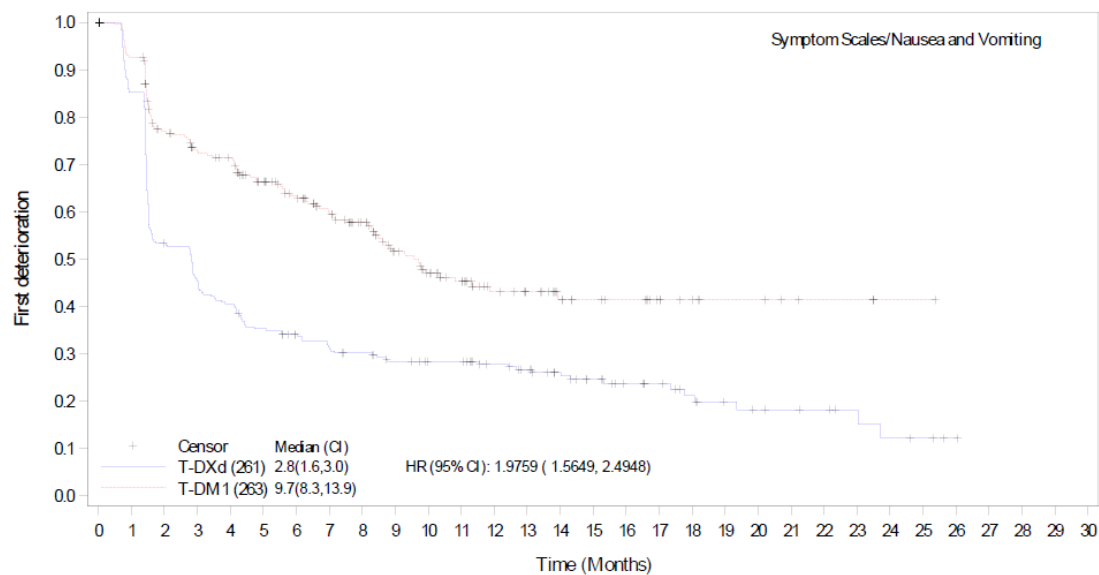


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 221 166 140 132 121 111 106 98 93 87 81 70 59 50 44 31 22 17 13 11 9 8 6 4 4 2 1 0

T-DM1 (263) 263 213 149 122 113 95 77 65 63 52 44 40 27 24 22 18 17 13 9 7 7 3 3 3 0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

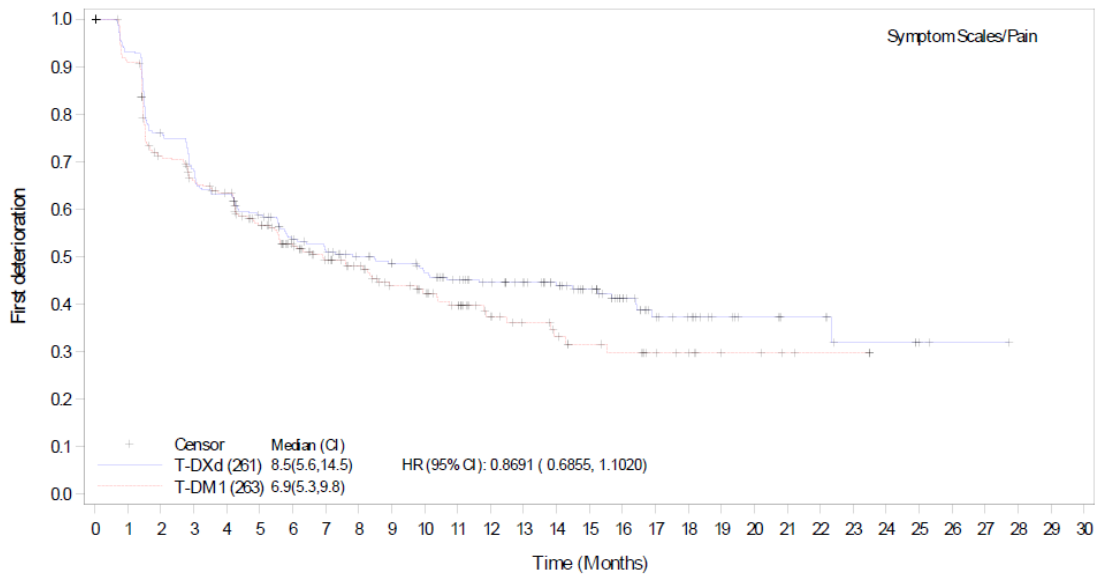


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 214 133 113 101 87 79 72 68 61 57 57 49 44 36 30 24 21 16 12 10 9 8 6 4 3 1 0

T-DM1 (263) 263 230 182 165 159 137 122 105 91 70 59 50 37 32 24 20 18 13 10 7 7 5 4 4 1 1 0

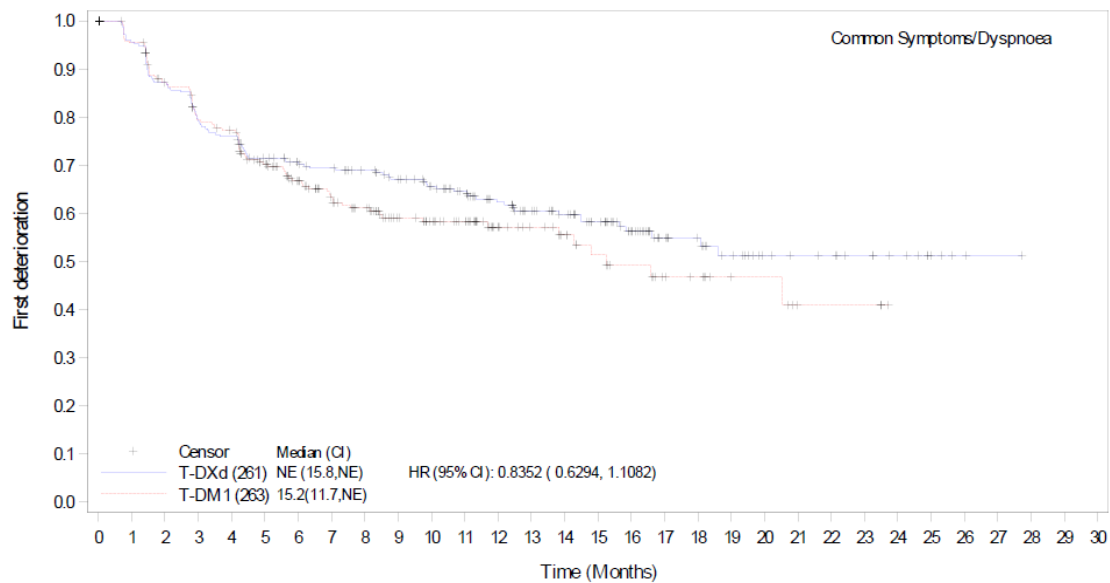
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
T-DXd (261)	261	234	190	170	158	141	123	115	107	102	94	85	78	71	62	52	37	25	21	15	12	9	9	5	5	3	1	1	0		
T-DM1 (263)	263	224	168	152	142	120	99	83	73	59	53	45	31	26	22	18	16	12	10	6	6	4	3	3	0	0	0	0	0	0	

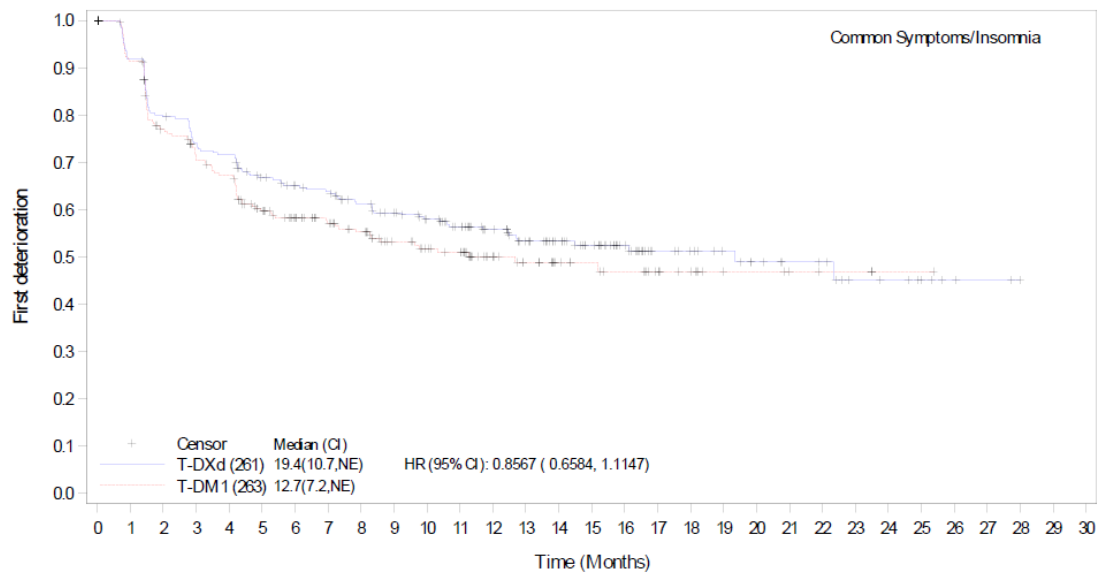
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
T-DXd (261)	261	240	218	198	190	173	164	159	152	143	131	121	105	91	82	70	55	37	32	25	18	16	15	12	9	5	2	1	0		
T-DM1 (263)	263	234	206	184	177	151	129	110	99	80	71	63	41	36	30	24	20	15	13	8	8	4	4	4	0	0	0	0	0	0	

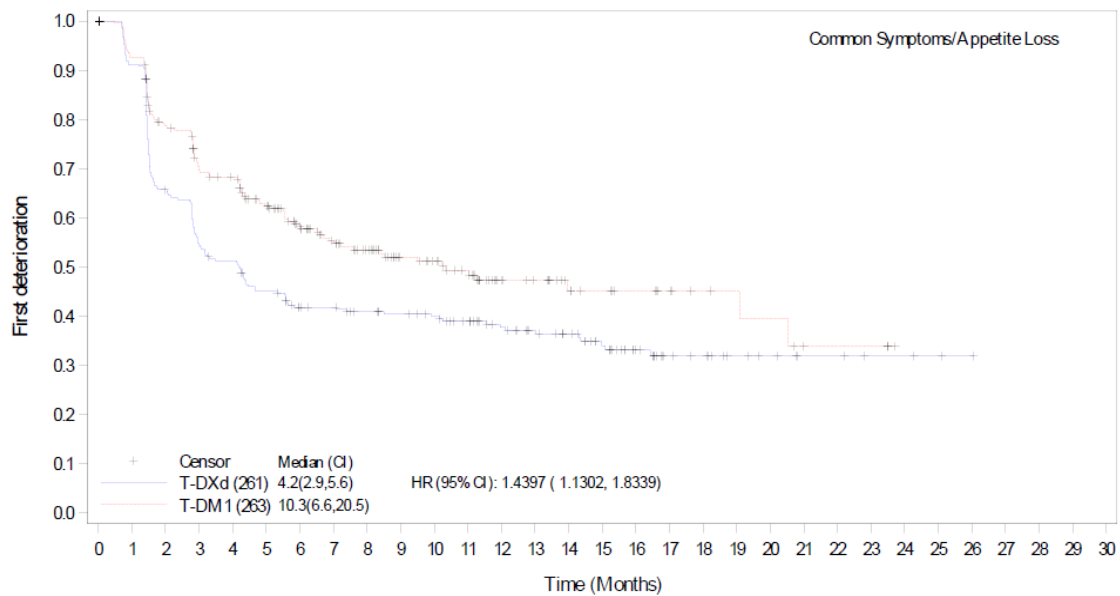
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	231	200	185	179	161	153	148	136	128	118	107	94	79	68	58	44	29	26	22	18	15	14	9	8	6	3	2	0
T-DM1 (263)	263	226	181	161	153	126	112	99	89	74	67	63	43	37	28	25	22	17	13	7	7	5	4	4	1	1	1	0	

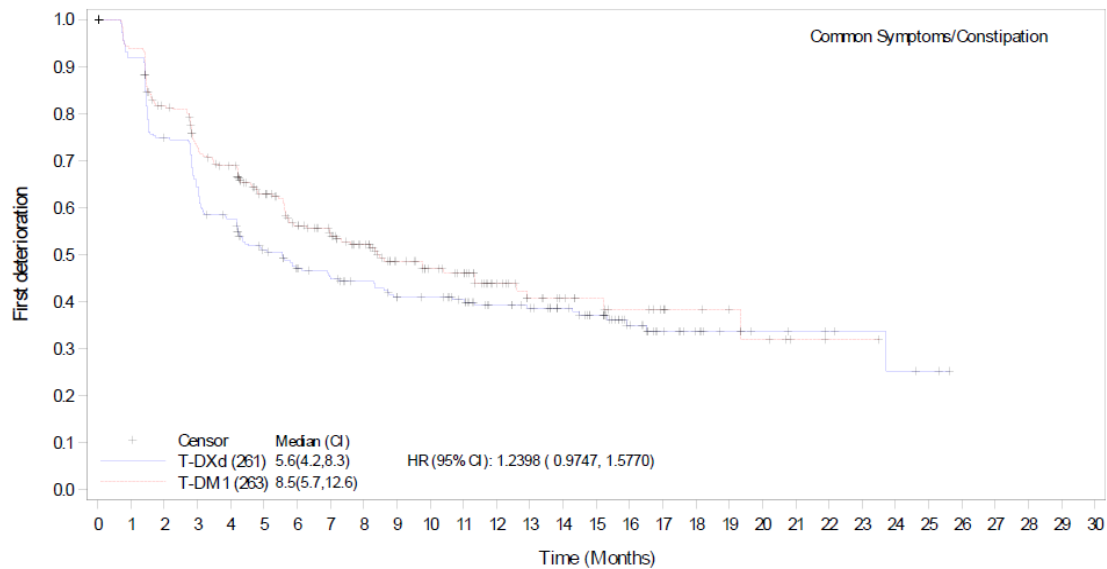
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	229	164	136	127	110	96	94	88	84	80	73	62	55	49	39	28	17	15	10	8	5	5	3	3	2	1	0
T-DM1 (263)	263	230	186	159	153	131	110	91	80	63	58	50	32	29	21	18	15	12	9	8	7	4	4	4	4	0		

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

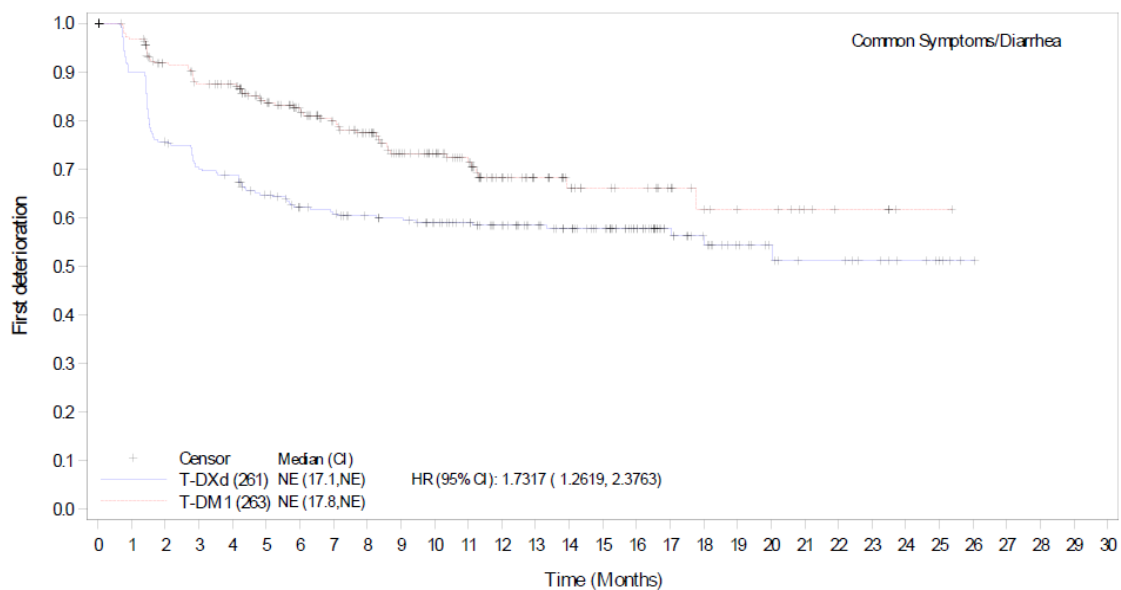


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 231 187 161 142 119 106 98 92 84 81 75 64 60 52 44 29 19 14 10 7 6 5 4 3 2 0

T-DM1 (263) 263 233 195 169 156 129 107 94 80 62 53 48 32 24 20 17 14 11 8 6 5 2 1 1 0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



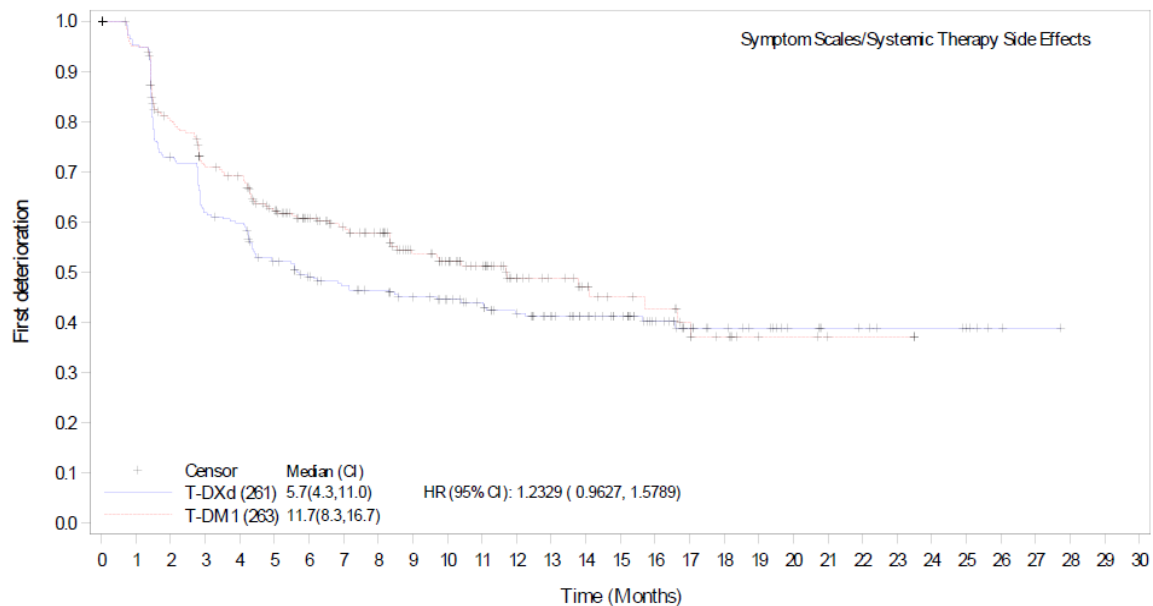
Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 226 189 174 170 154 142 137 130 126 117 110 99 90 81 72 57 38 30 22 17 13 13 10 7 5 1 0

T-DM1 (263) 263 240 214 201 195 170 152 133 120 98 88 75 51 41 31 26 24 19 14 11 11 7 5 5 1 1 0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

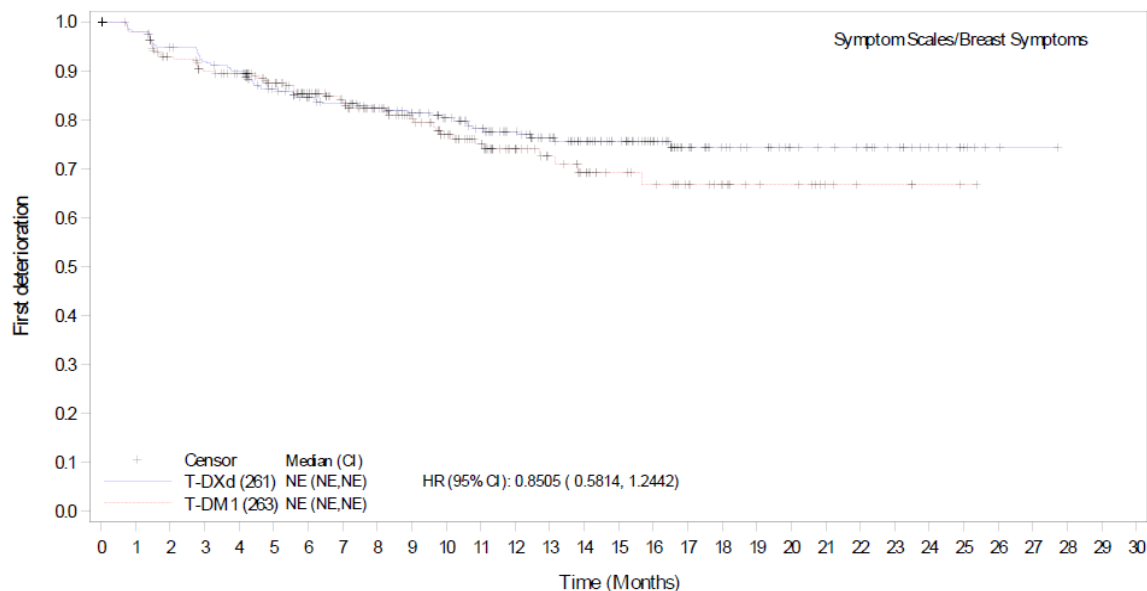
I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)



Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 240 183 155 149 125 113 106 101 94 87 81 71 63 56 49 36 26 21 18 13 10 9 7 7 6 2 1 0

T-DM1 (263) 263 235 190 162 155 131 112 100 92 71 63 52 35 31 25 20 18 14 10 5 5 3 3 3 0

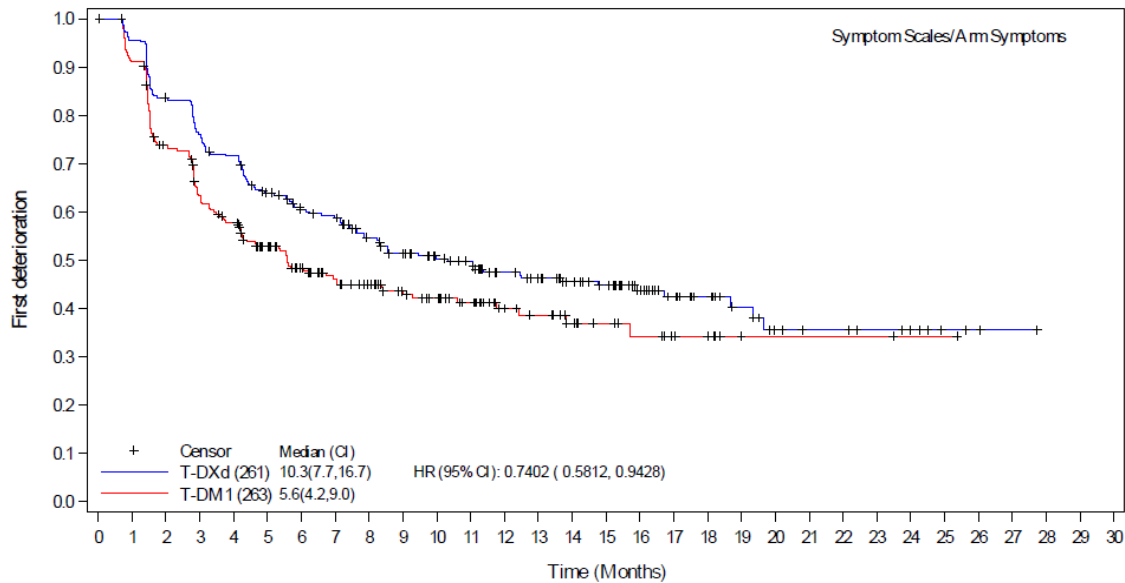
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 246 237 229 223 206 194 187 174 167 153 140 126 111 96 83 67 46 36 32 25 23 21 16 10 6 2 1 0

T-DM1 (263) 263 240 215 203 196 175 154 135 121 105 89 75 54 45 37 30 27 22 17 12 11 6 4 4 2 1 0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

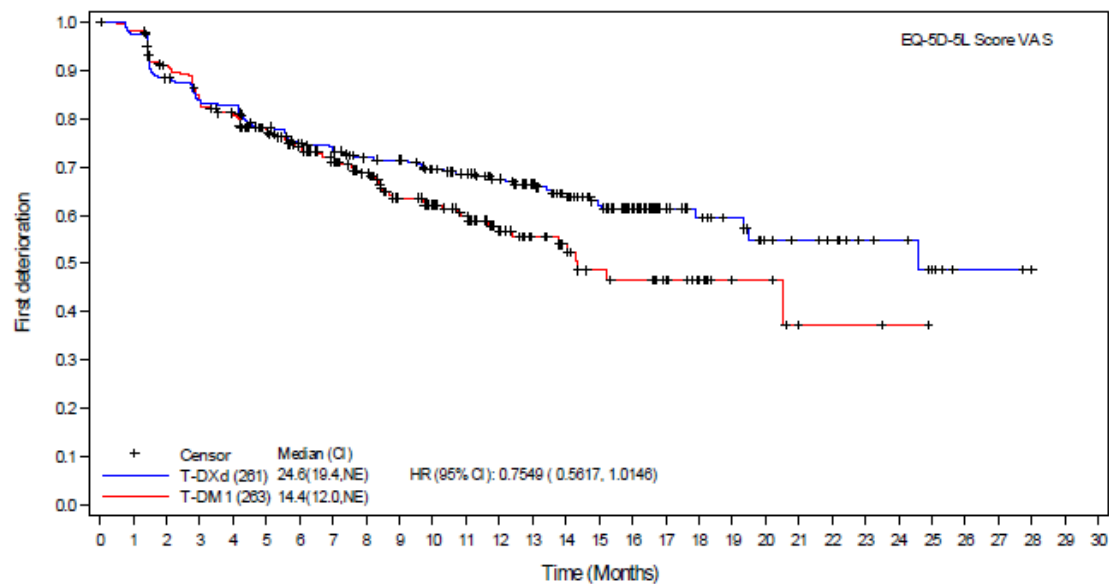


Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	240	209	190	178	154	139	134	117	106	96	91	76	70	62	56	42	31	25	18	12	10	10	8	6	3	2	1	0
T-DM1 (263)	263	225	177	149	134	112	92	78	70	60	53	44	30	27	20	16	13	10	8	3	3	3	3	3	3	1	1	0	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

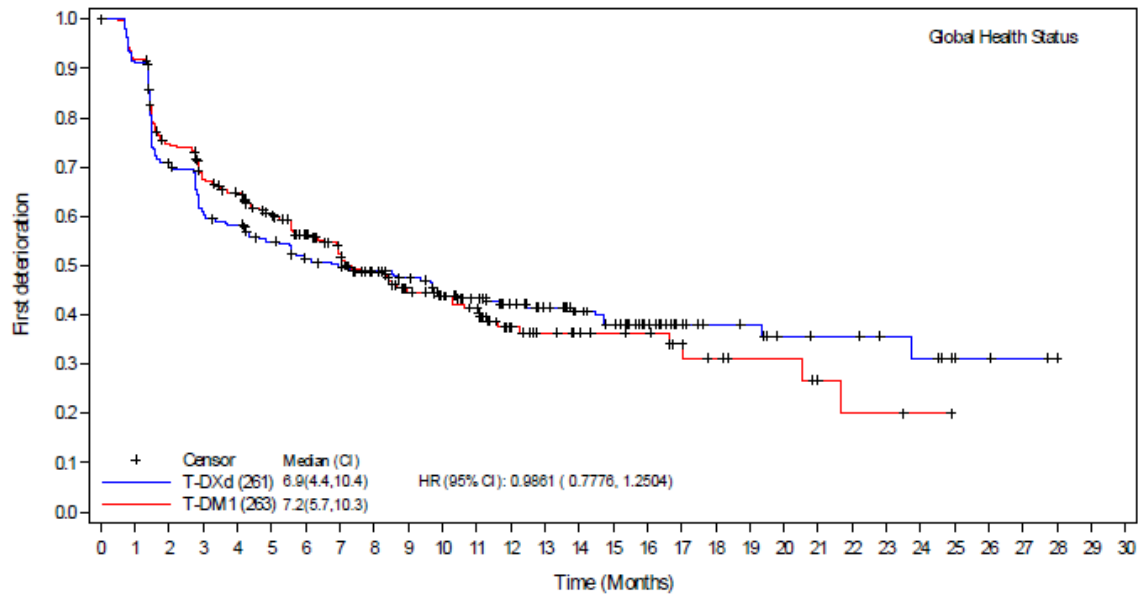


Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	244	220	208	205	190	177	171	160	156	145	138	122	106	92	77	61	39	31	27	20	17	15	11	10	6	2	2	0
T-DM1 (263)	263	244	216	195	185	165	144	128	114	92	83	72	50	40	31	24	22	17	12	6	6	2	2	2	2	1	0	0	0

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

I Anhang B.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

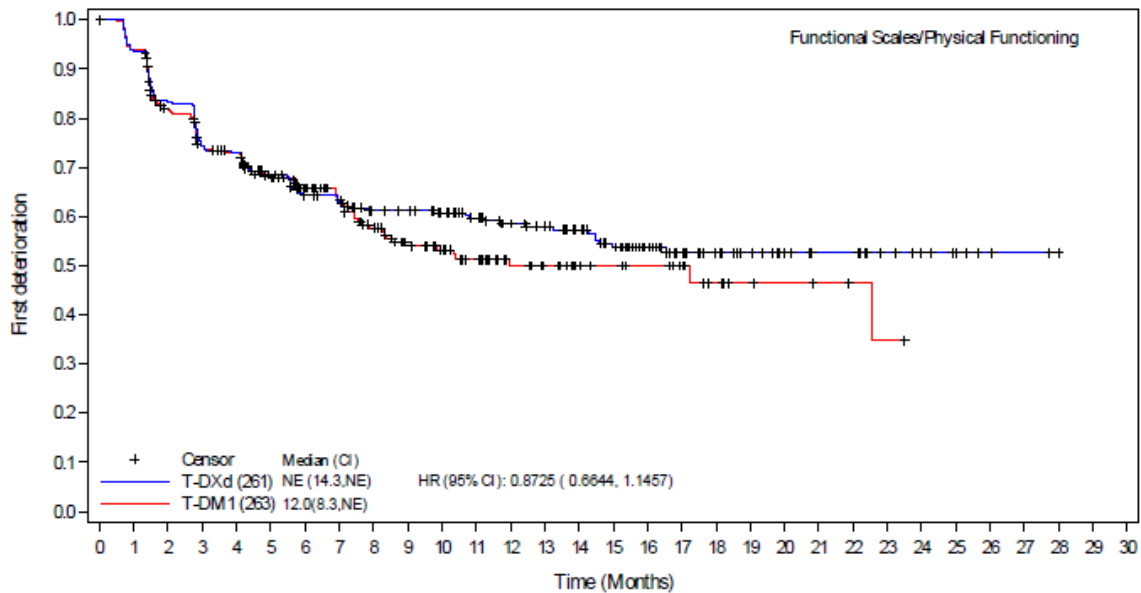


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 228 176 151 143 130 118 113 105 98 84 77 66 58 49 43 30 20 16 15 11 10 10 8 7 4 3 2 0

T-DM1(263) 263 228 179 156 146 127 107 90 77 60 56 50 31 25 20 18 17 13 10 7 7 4 3 3 1 0

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

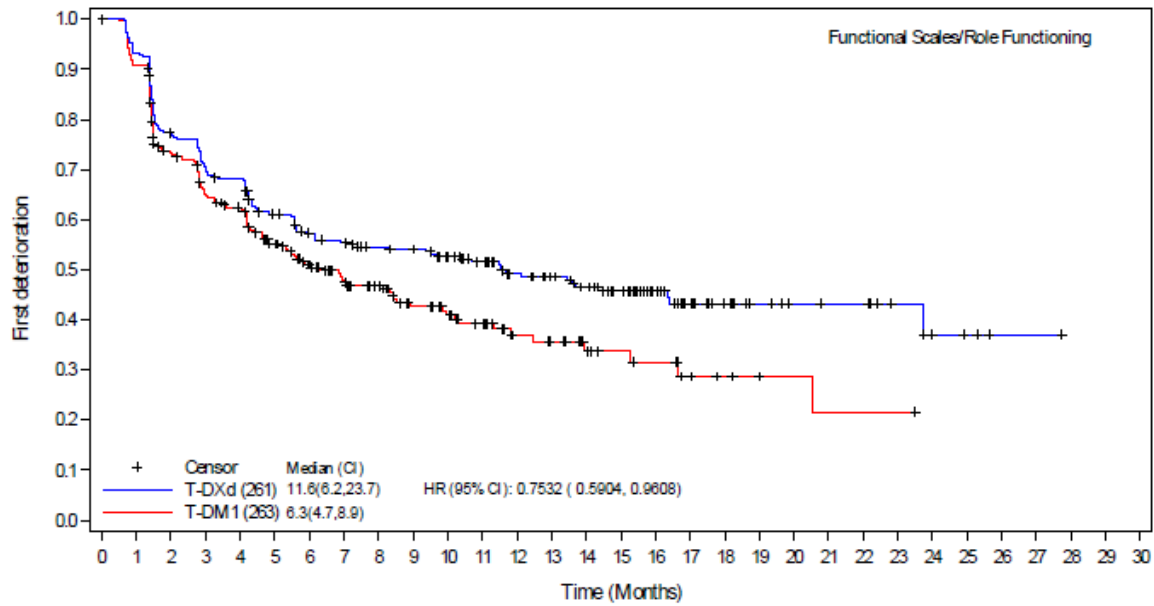


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 235 209 187 183 166 150 144 135 131 122 113 101 93 84 72 56 40 32 27 21 17 17 11 8 6 3 2 0

T-DM1(263) 263 233 192 170 163 139 122 103 87 71 62 53 37 33 25 22 20 16 11 7 6 5 4 3 0

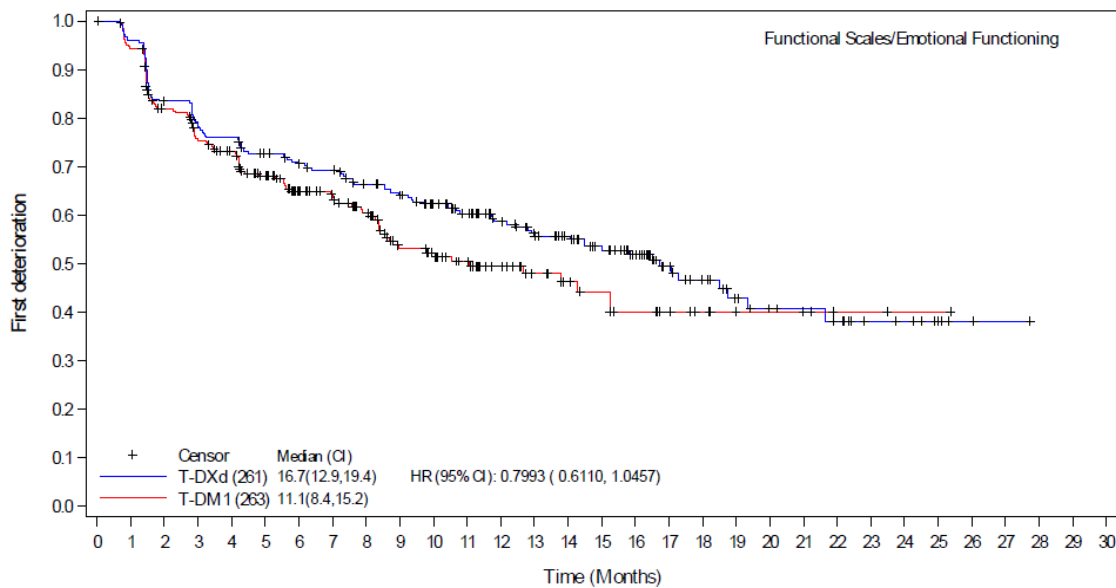
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd(261)	281	234	193	178	169	144	130	125	118	114	104	98	80	73	66	56	39	28	21	16	13	12	12	7	4	3	1	1	0	
T-DM1 (263)	263	224	172	149	139	114	94	80	71	57	51	43	29	26	18	15	13	9	7	4	4	3	3	3	3	0				

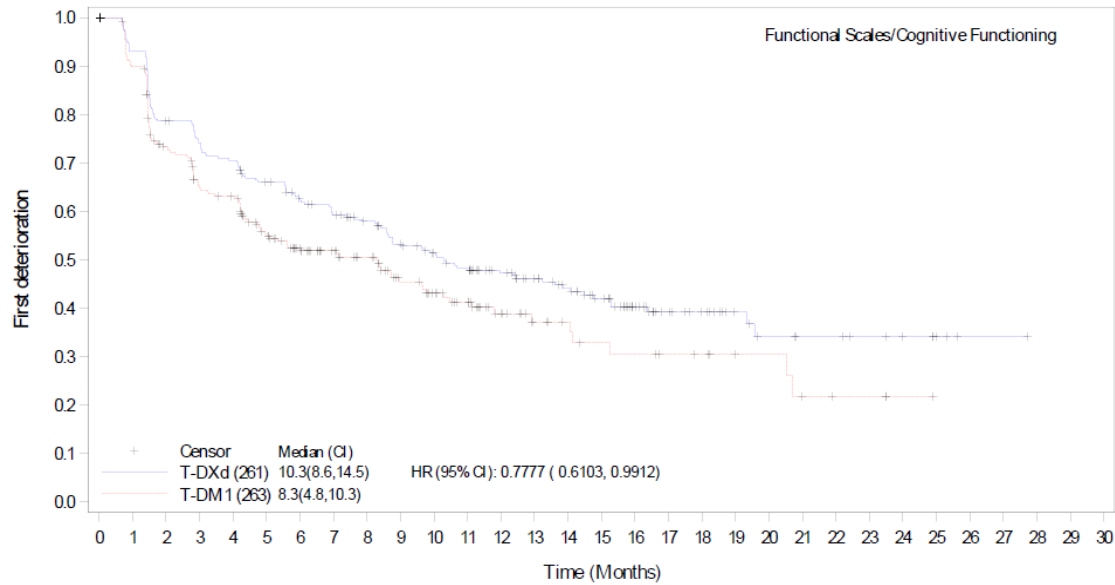
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	240	208	195	189	177	169	164	152	144	131	120	105	92	81	69	53	37	29	21	17	16	14	9	8	5	2	1	0
T-DM1 (263)	263	233	192	171	160	137	115	104	90	67	61	52	38	30	24	21	17	14	10	7	7	6	4	4	1	1	0		

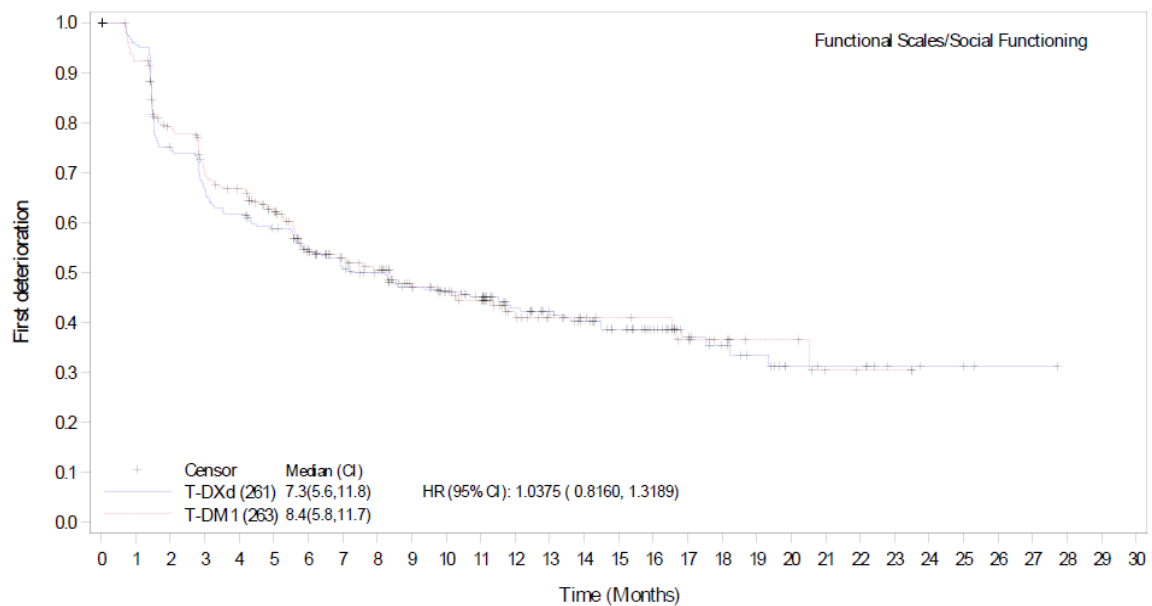
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	232	195	183	174	159	147	137	127	114	104	97	83	73	65	55	39	28	23	16	12	10	10	8	6	4	1	1	0
T-DM1 (263)	263	222	173	149	143	116	98	84	75	58	50	42	28	20	17	14	13	11	10	7	7	4	3	3	1	0			

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

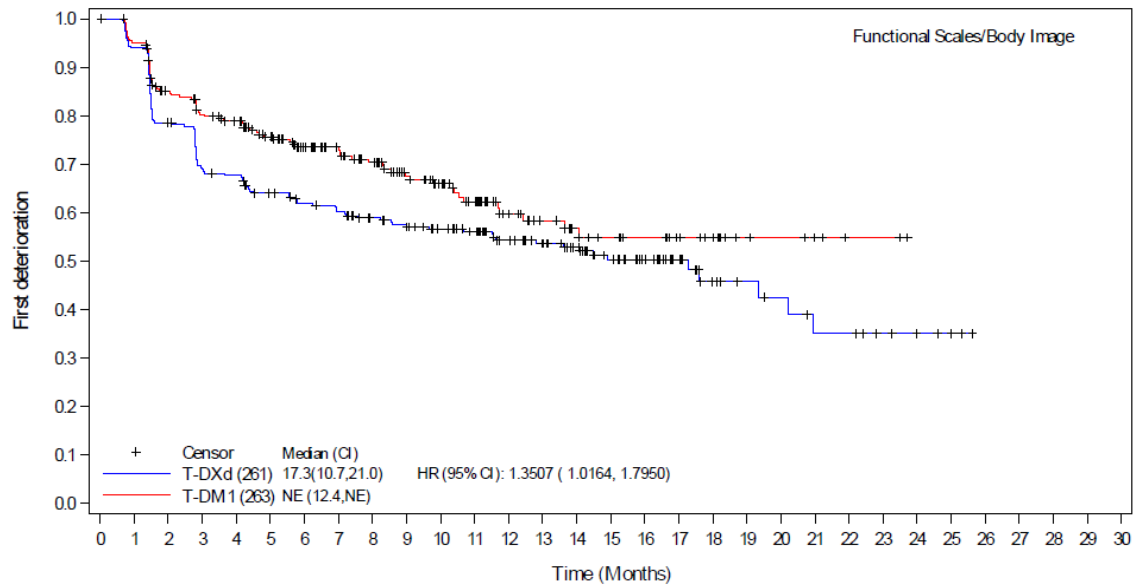


Patients still at risk:

T-DXd(261)	261	238	186	165	153	142	126	117	110	100	95	88	72	63	56	47	37	24	19	15	9	8	8	4	3	3	1	1	0
T-DM1 (263)	263	229	187	161	151	132	105	89	81	62	54	49	32	26	22	20	19	15	11	7	7	3	2	2	0				

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)

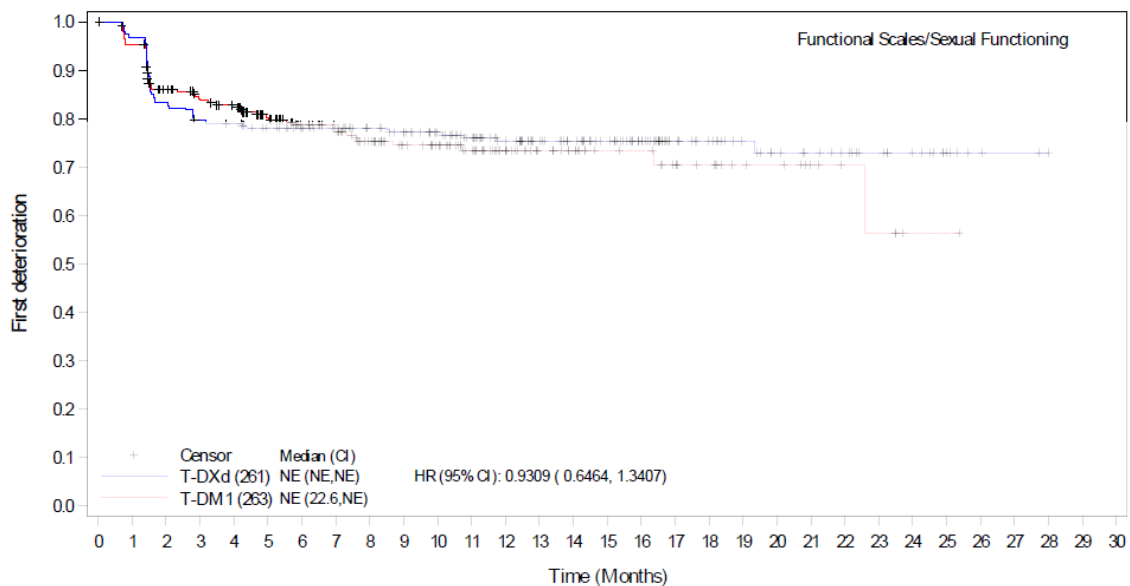


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 237 197 172 168 154 145 140 130 124 115 107 90 78 67 54 40 28 17 14 12 9 9 6 4 3 0

T-DM1 (263) 263 234 197 180 172 152 133 119 108 89 76 64 44 37 31 26 23 19 15 9 8 6 4 4 0

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

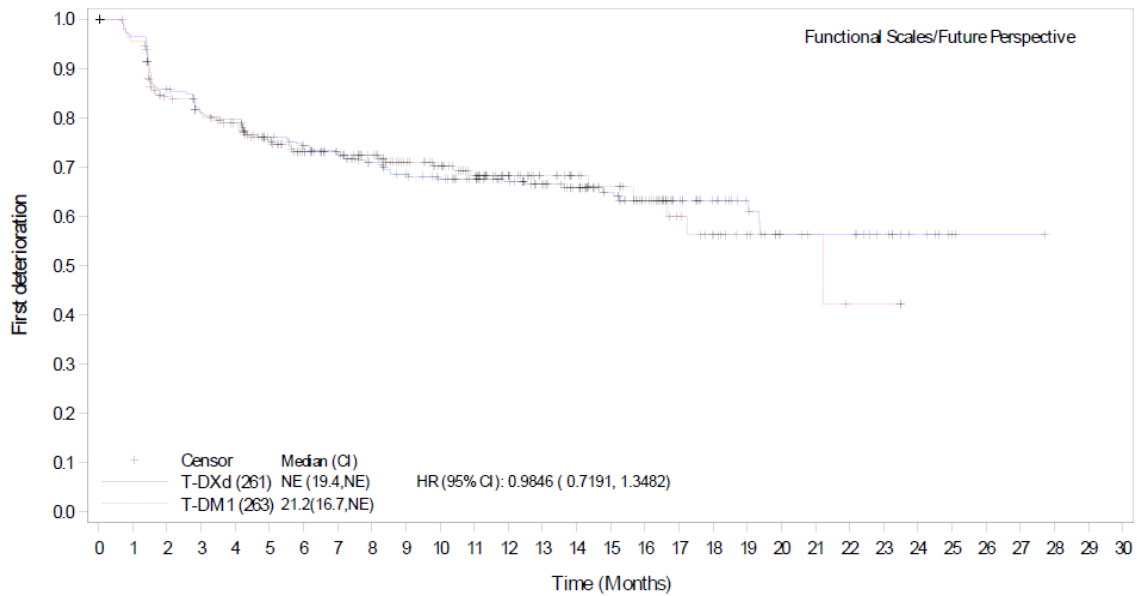


Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 240 206 196 193 185 179 174 164 158 145 133 116 101 92 81 66 45 38 31 26 23 20 16 12 7 3 2 0

T-DM1 (263) 263 229 193 180 174 151 132 120 104 89 82 68 50 40 34 27 26 21 17 12 11 7 5 4 1 1 0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)



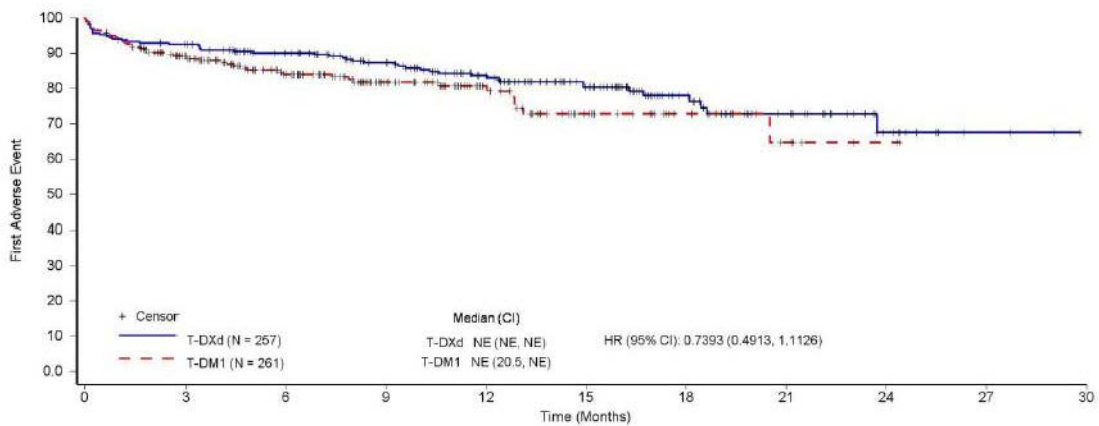
Patients still at risk:

T-DXd(261) 261 243 215 202 198 182 175 169 157 148 140 132 118 105 94 77 62 44 35 28 18 17 17 12 7 3 1 1 0

T-DM1 (263) 263 235 195 182 171 152 134 120 108 91 81 68 48 39 32 26 22 17 12 6 5 4 2 2 0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC-QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.3 Nebenwirkungen

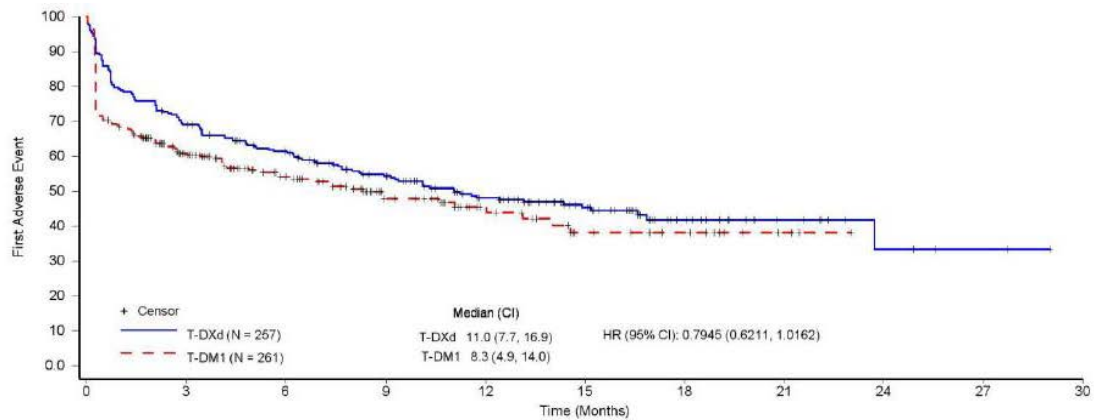


Patients still at risk:

T-DXd (N = 257) 257 235 207 180 142 99 48 29 11 3 0

T-DM1 (N = 261) 261 193 135 87 54 30 17 7 2 0 0

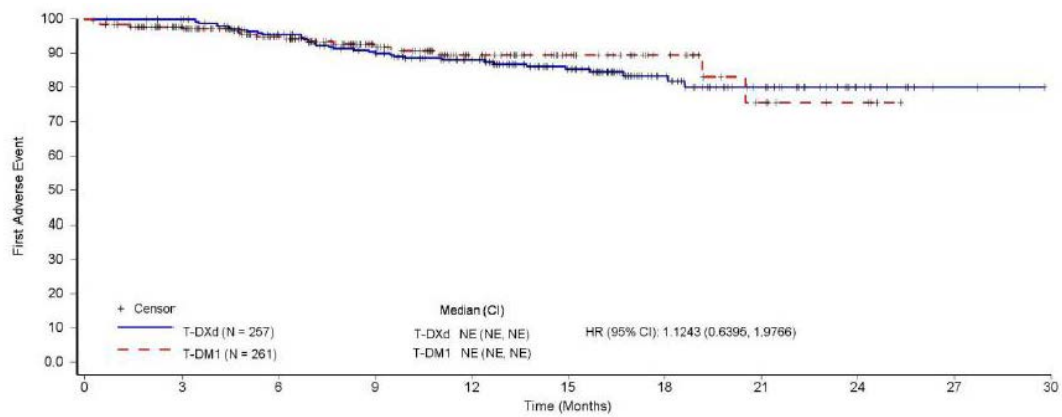
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	177	145	114	83	55	20	10	4	2	0
T-DM1 (N = 261)	261	125	84	48	28	16	11	3	0	0	0

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	251	219	193	158	111	54	30	11	3	0
T-DM1 (N = 261)	261	203	145	97	60	37	22	9	4	0	0

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs

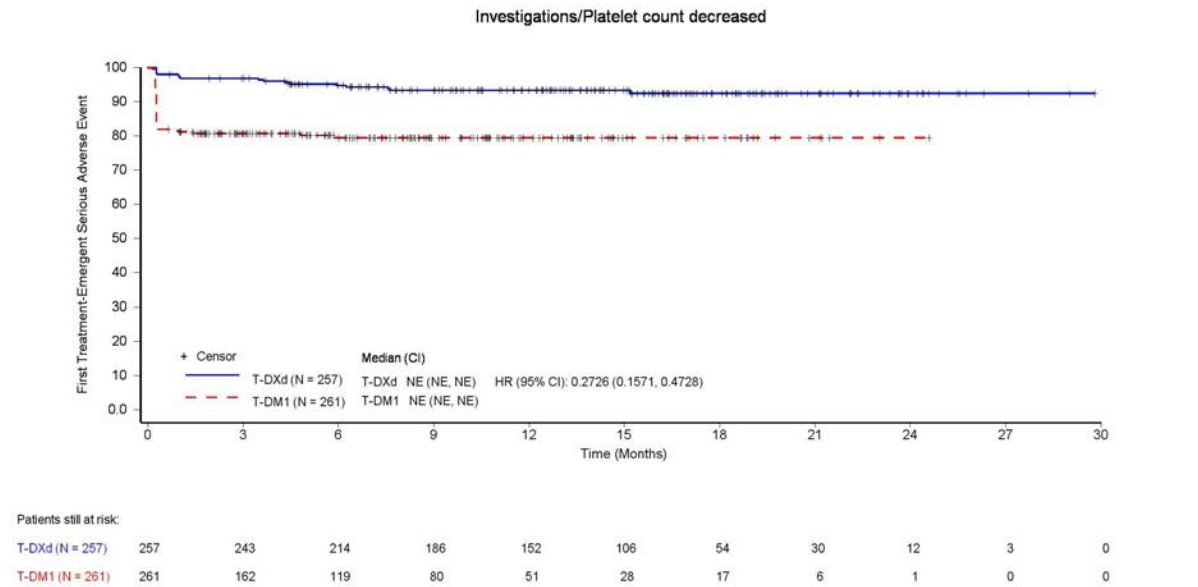


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)

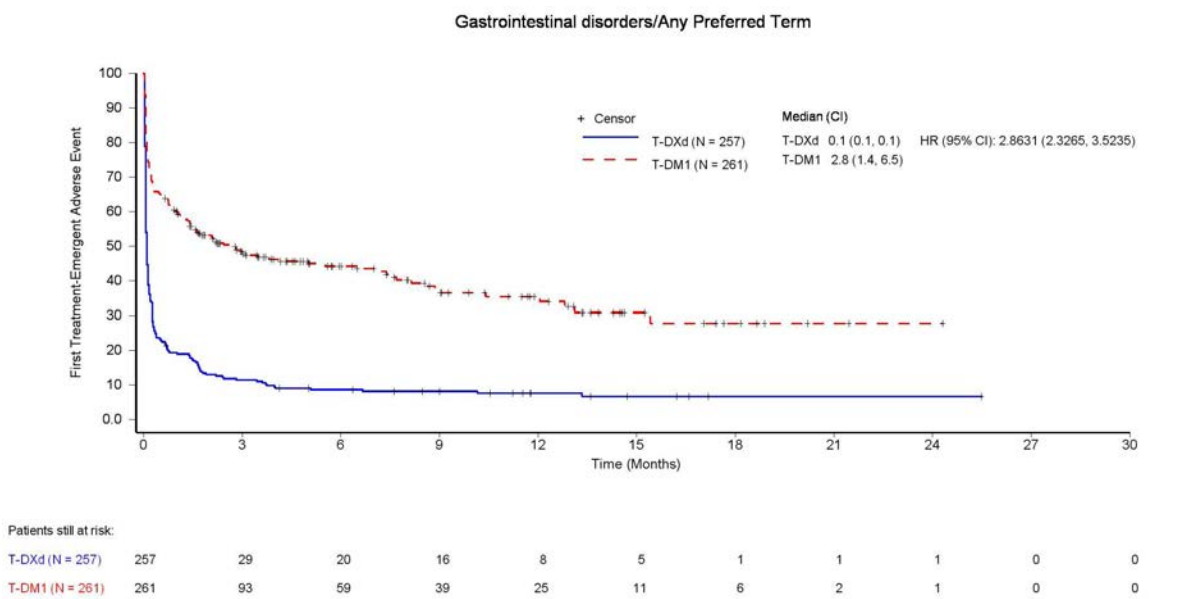
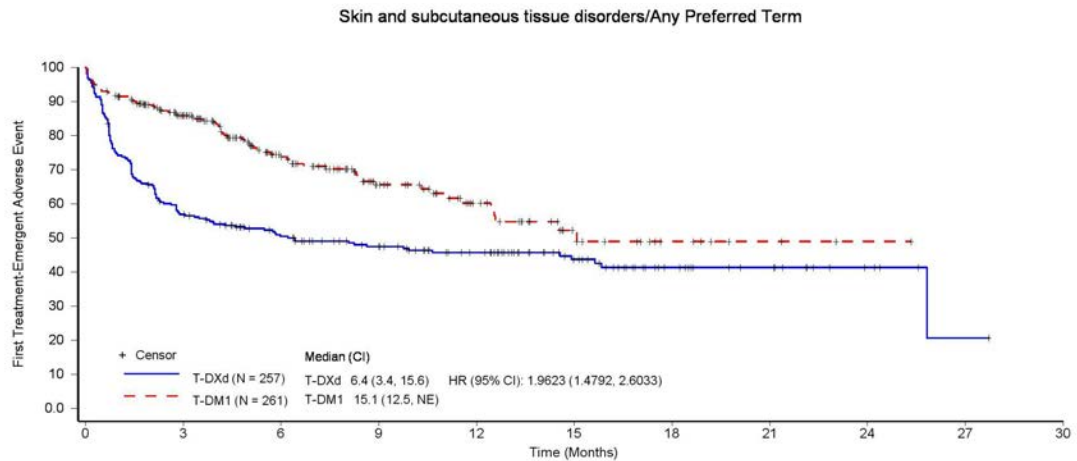


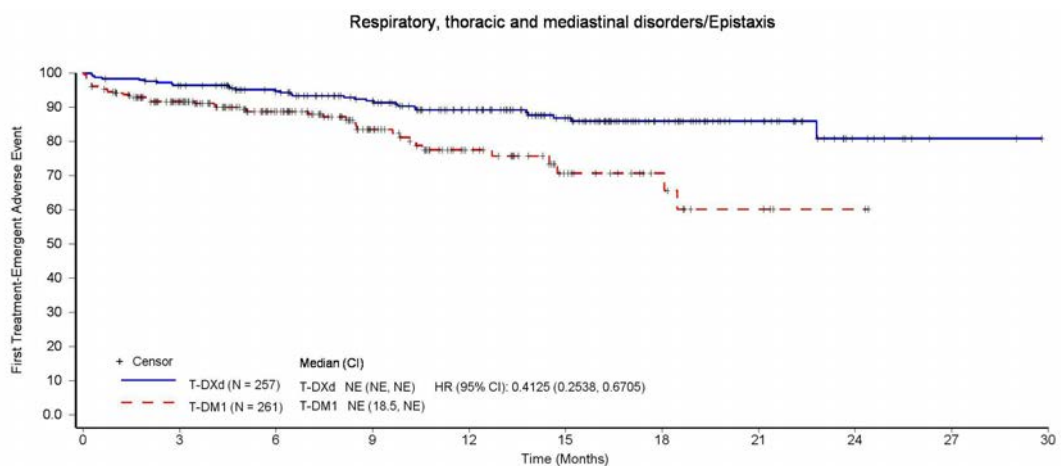
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	143	109	89	69	42	20	13	5	1	0
T-DM1 (N = 261)	261	178	109	61	35	16	7	3	1	0	0

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	243	214	184	144	98	48	27	9	2	0
T-DM1 (N = 261)	261	187	128	79	46	24	14	6	2	0	0

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Nasenbluten (PT, UEs)

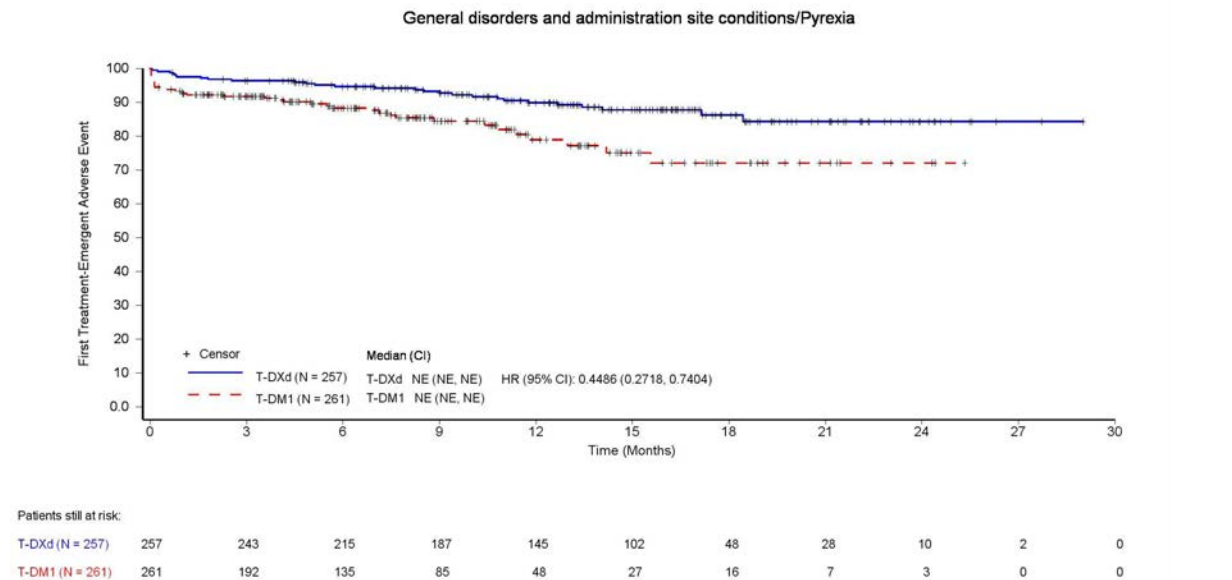


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Pyrexie (PT, UEs)

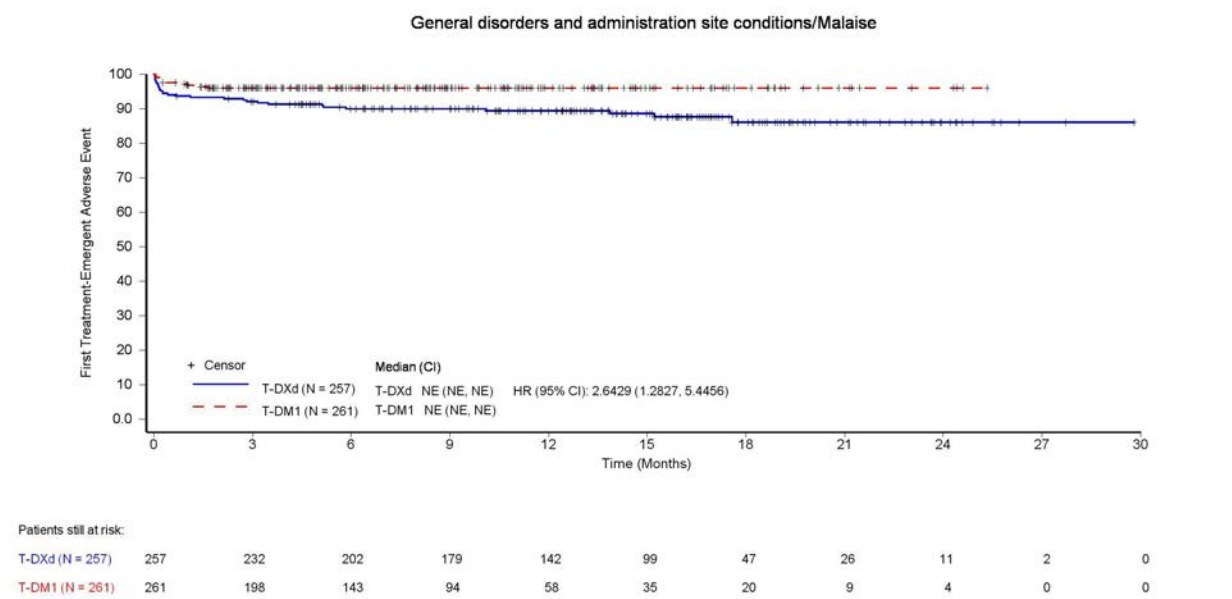
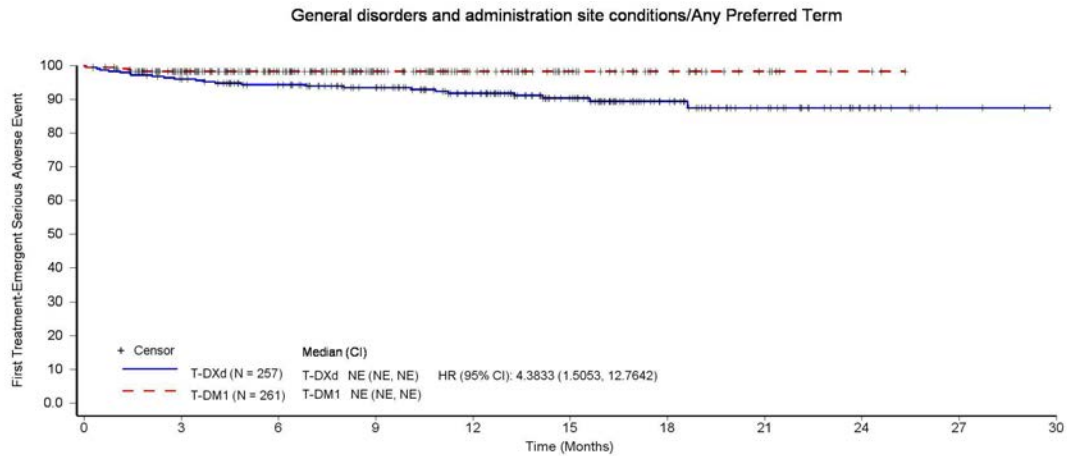


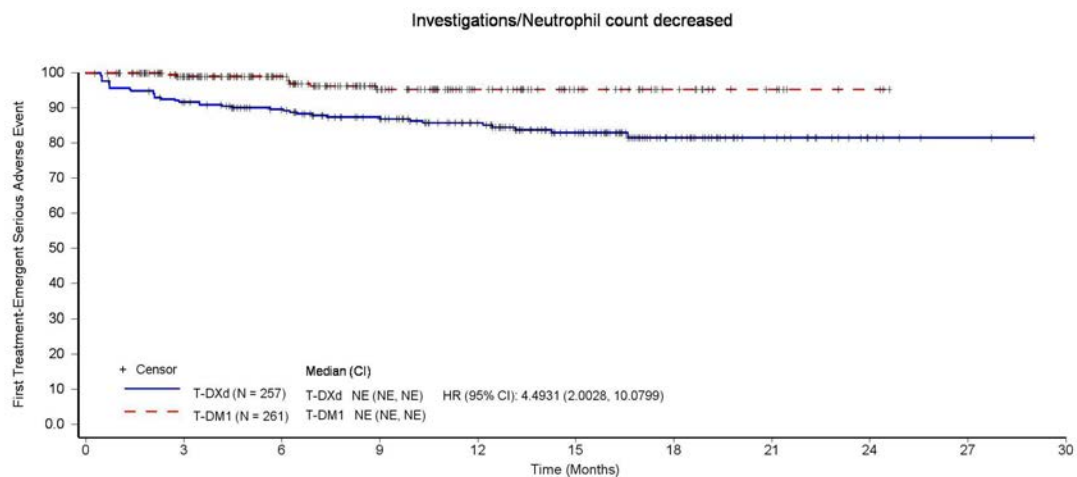
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Unwohlsein (PT, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	243	218	192	151	105	52	30	12	3	0
T-DM1 (N = 261)	261	204	147	96	59	36	21	9	3	0	0

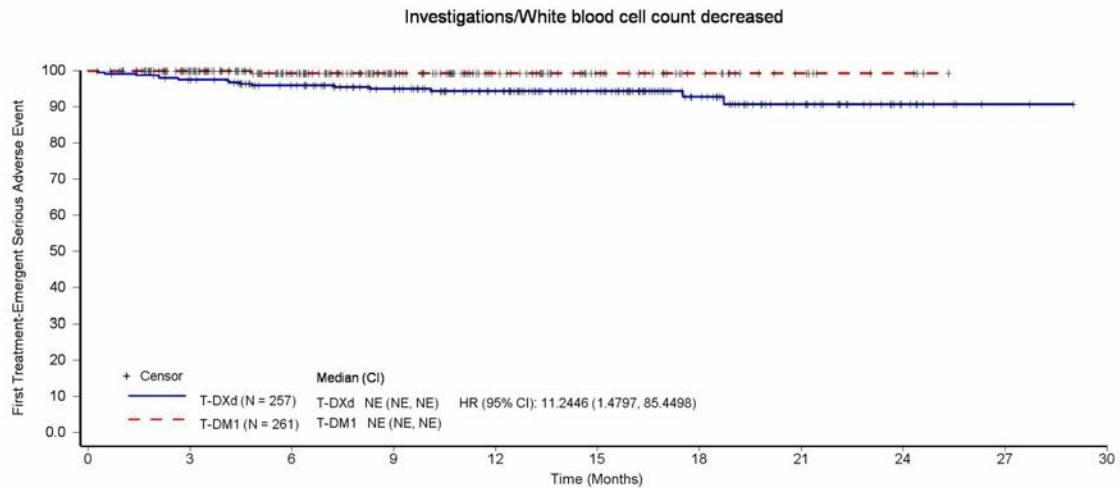
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 257)	257	231	201	172	135	91	39	19	6	2	0
T-DM1 (N = 261)	261	204	147	92	56	35	20	9	3	0	0

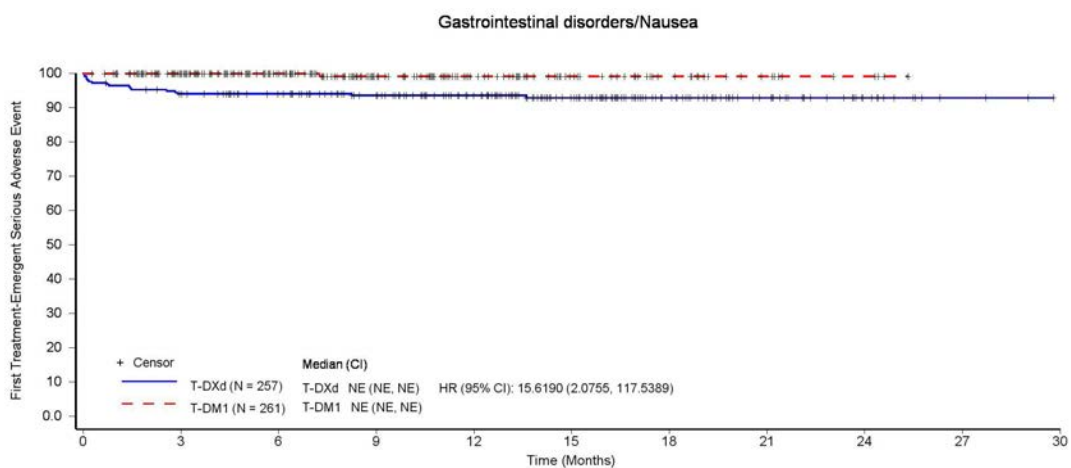
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 257)	257	245	215	188	151	107	52	29	10	2	0
T-DM1 (N = 261)	261	206	148	97	61	37	22	10	4	0	0

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs)

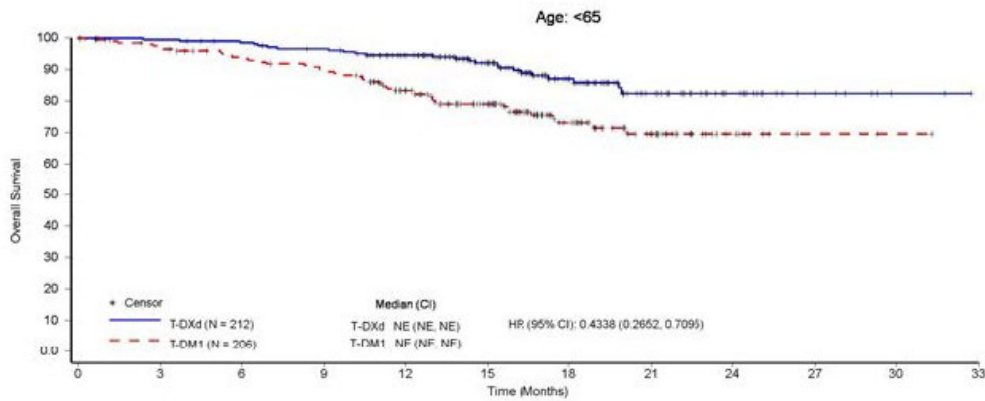


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 257)	257	236	214	189	153	104	51	29	12	3	0
T-DM1 (N = 261)	261	206	149	97	61	37	22	10	4	0	0

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs)

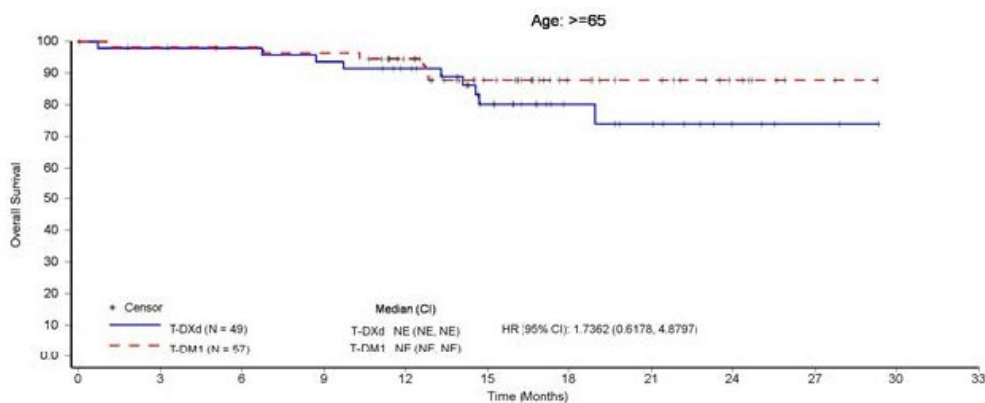
I Anhang B.4 Subgruppenanalysen



Patients still at risk:

T-DXd (N = 212)	212	208	203	197	179	133	73	40	20	8	2	0
T-DM1 (N = 206)	206	193	182	174	143	109	57	30	10	2	1	0

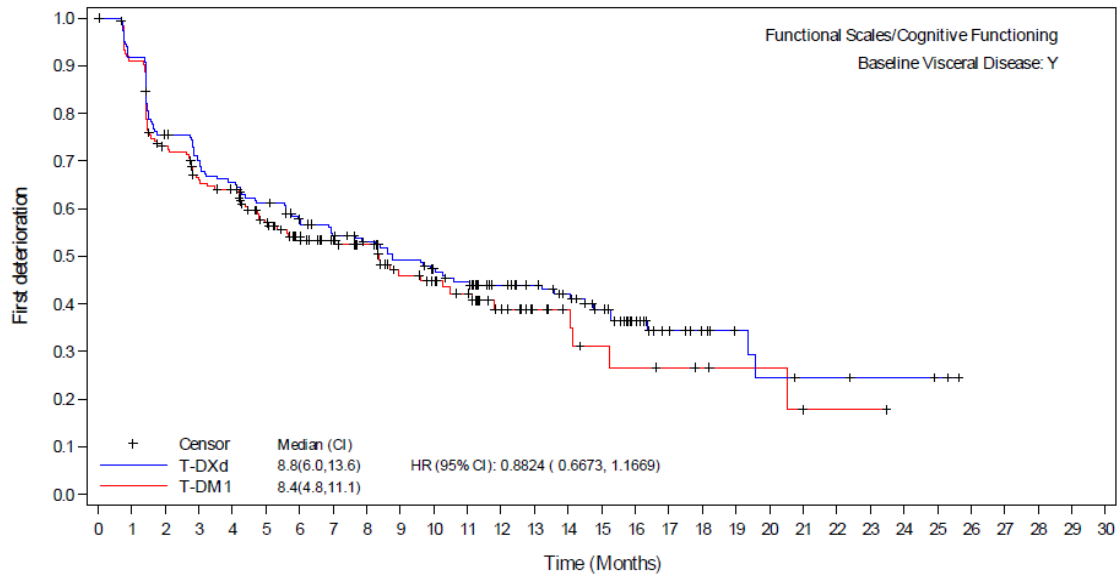
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“



Patients still at risk:

T-DXd (N = 49)	49	47	46	44	39	25	13	10	4	2	0	0
T-DM1 (N = 57)	57	55	54	53	45	31	18	14	8	2	0	0

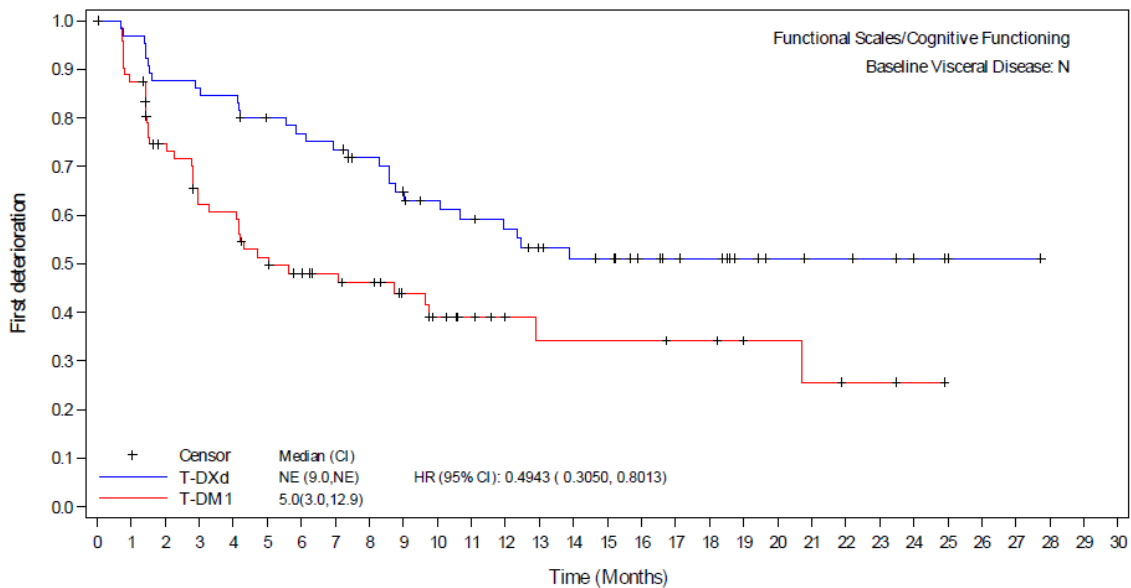
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „Alter“, Kategorie „≥ 65 Jahre“



Patients still at risk:

T-DXd(195)	195	169	138	127	119	110	100	92	86	77	71	66	54	48	42	33	22	14	10	7	5	4	4	3	3	2	0
T-DM1 (189)	189	159	124	109	104	84	70	59	52	40	36	31	20	13	10	7	6	5	4	3	3	1	1	1	1	0	0

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion, Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „ja“



Patients still at risk:

T-DXd(66)	66	63	57	56	55	49	47	45	41	37	33	31	29	25	23	22	17	14	13	9	7	6	6	5	3	2	1	1	0
T-DM1 (74)	74	63	49	40	39	32	28	25	23	18	14	11	8	7	7	7	7	6	6	4	4	3	2	2	1	0	0		

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion, Subgruppe „viszerale Erkrankung zu Studienbeginn“, Kategorie „nein“

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
SOC^b		
PT^b		
DESTINY-Breast03		
Gesamtrate UEs^c	256 (99,6)	249 (95,4)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	237 (92,2)	152 (58,2)
Übelkeit	195 (75,9)	79 (30,3)
Erbrechen	126 (49,0)	26 (10,0)
Verstopfung	88 (34,2)	51 (19,5)
Diarrhö	75 (29,2)	18 (6,9)
Stomatitis	40 (15,6)	10 (3,8)
Abdominelle Schmerzen	29 (11,3)	5 (1,9)
Dyspepsie	29 (11,3)	16 (6,1)
Oberbauch-schmerzen	28 (10,9)	12 (4,6)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	13 (5,1)	4 (1,5)
Bauch aufgetrieben	11 (4,3)	5 (1,9)
Mundtrockenheit	8 (3,1)	25 (9,6)
Untersuchungen	162 (63,0)	179 (68,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	75 (29,2)	25 (9,6)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	66 (25,7)	105 (40,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	58 (22,6)	14 (5,4)
Alanin-Aminotransferase erhöht	56 (21,8)	77 (29,5)
Thrombozytenzahl erniedrigt	54 (21,0)	112 (42,9)
Vermindertes Gewicht	43 (16,7)	16 (6,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	35 (13,6)	30 (11,5)
Blutlaktat-dehydrogenase erhöht	17 (6,6)	35 (13,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (5,4)	3 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (4,7)	11 (4,2)
Kreatinin im Blut erhöht	11 (4,3)	3 (1,1)
Elektrokardiogramm QT verlängert	10 (3,9)	12 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	159 (61,9)	133 (51,0)
Fatigue	74 (28,8)	52 (19,9)
Asthenie	32 (12,5)	31 (11,9)
Unwohlsein	29 (11,3)	10 (3,8)
Pyrexie	27 (10,5)	39 (14,9)
Ödem peripher	17 (6,6)	9 (3,4)
grippeähnliche Erkrankung	12 (4,7)	4 (1,5)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	139 (54,1)	75 (28,7)
Haarausfall	95 (37,0)	8 (3,1)
Pruritus	21 (8,2)	18 (6,9)
Ausschlag	16 (6,2)	24 (9,2)
trockene Haut	14 (5,4)	4 (1,5)
Hauthyperpigmentierung	11 (4,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	122 (47,5)	80 (30,7)
Verminderter Appetit	75 (29,2)	44 (16,9)
Hypokaliämie	33 (12,8)	26 (10,0)
Hypalbuminaemie	20 (7,8)	12 (4,6)
Dehydratation	11 (4,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	116 (45,1)	98 (37,5)
Kopfschmerzen	54 (21,0)	38 (14,6)
Benommenheit	32 (12,5)	22 (8,4)
periphere sensorische Neuropathie	19 (7,4)	25 (9,6)
Dysgeusia	15 (5,8)	8 (3,1)
periphere Neuropathie	11 (4,3)	8 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	107 (41,6)	79 (30,3)
Nasenbluten	29 (11,3)	42 (16,1)
Husten	27 (10,5)	26 (10,0)
Dyspnoea	21 (8,2)	13 (5,0)
Pneumonitis	18 (7,0)	1 (0,4)
Schmerzen im Oropharynx	13 (5,1)	6 (2,3)
interstitielle Lungenerkrankung	12 (4,7)	2 (0,8)
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	20 (7,8)	29 (11,1)
Hepatitis	5 (1,9)	10 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	112 (43,6)	85 (32,6)
Infektion der oberen Atemwege	20 (7,8)	15 (5,7)
Harnwegsinfektion	19 (7,4)	13 (5,0)
Pneumonie	18 (7,0)	9 (3,4)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	94 (36,6)	87 (33,3)
Rückenschmerzen	24 (9,3)	16 (6,1)
Myalgie	23 (8,9)	16 (6,1)
Arthralgie	22 (8,6)	23 (8,8)
Schmerz in einer Extremität	21 (8,2)	16 (6,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17 (6,6)	12 (4,6)
Muskelspasmen	11 (4,3)	12 (4,6)
Gefäßerkrankungen	45 (17,5)	21 (8,0)
Hypertonie	14 (5,4)	6 (2,3)
Augenerkrankungen	41 (16,0)	30 (11,5)
trockenes Auge	9 (3,5)	10 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	103 (40,1)	75 (28,7)
Anämie	83 (32,3)	44 (16,9)
Neutropenie	41 (16,0)	7 (2,7)
Leukopenie	22 (8,6)	8 (3,1)
Lymphopenie	15 (5,8)	6 (2,3)
Thrombozytopenie	13 (5,1)	31 (11,9)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (15,2)	35 (13,4)
Angst	18 (7,0)	6 (2,3)
Schlaflosigkeit	15 (5,8)	24 (9,2)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (12,5)	27 (10,3)
Herzerkrankungen	21 (8,2)	11 (4,2)
Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	21 (8,2)	9 (3,4)
Vertigo	10 (3,9)	5 (1,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21 (8,2)	17 (6,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (5,8)	11 (4,2)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. einschließlich Progression der Grunderkrankung		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03		
Gesamtrate SUEs^c	49 (19,1)	47 (18,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (5,1)	12 (4,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich Progression der Grunderkrankung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	134 (52,1)	126 (48,3)
Untersuchungen	65 (25,3)	77 (29,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	39 (15,2)	7 (2,7)
Thrombozytenzahl erniedrigt	17 (6,6)	52 (19,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	15 (5,8)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (14,4)	33 (12,6)
Anämie	19 (7,4)	15 (5,7)
Thrombozytopenie	2 (0,8)	15 (5,7)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	26 (10,1)	6 (2,3)
Übelkeit	17 (6,6)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (8,9)	4 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (7,0)	10 (3,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich Progression der Grunderkrankung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
DESTINY-Breast03		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	35 (13,6)	19 (7,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.
Lungenentzündung	13 (5,1)	1 (0,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	7 (2,7)	2 (0,8)
Organisierende Pneumonie	2 (0,8)	0 (0)
Pulmonale Raumforderung	1 (0,4)	0 (0)
Nasenbluten	0 (0)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.
Pneumonie	3 (1,2)	1 (0,4)
COVID-19	0 (0)	1 (0,4)
Untersuchungen		
Thrombozytenzahl erniedrigt	2 (0,8)	4 (1,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,4)	0 (0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.
Colitis	1 (0,4)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.
Fatigue	1 (0,4)	0 (0)
Pyrexie	1 (0,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	k. A.
Hypokaliämie	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Epilepsie	1 (0,4)	0 (0)
Veränderter Bewusstseinszustand	0 (0)	1 (0,4)
Rückenmarkskompression	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.
Thrombozytopenie	0 (0)	3 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	k. A.	k. A.
Leberatrophie	0 (0)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	k. A.	k. A.
Oberschenkelfraktur	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	k. A.
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Deruxtecan N = 257	Trastuzumab Emtansin N = 261
SOC		
PT		
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. einschließlich Progression der Grunderkrankung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben & Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Anforderungen an die Diagnostik

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem in vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu® darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin ersetzt werden.

Art der Anwendung

Enhertu® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Enhertu darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu® beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu® als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Entsprechend den örtlichen Behandlungsgepflogenheiten können je nach Verträglichkeit für den Patienten zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika gegeben werden. Wenn der Patient infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu® gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu® dauerhaft abzusetzen.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit

Enhertu® erfordern. Die Dosis von Enhertu® darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enhertu® erforderlich. Für Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance (ClCr) ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD von Grad 1 und 2 festgestellt. Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x oberer Normwert (ULN), unabhängig vom Aspartat-Transaminase [AST]-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5$ x ULN, unabhängig vom AST-Wert kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor. Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patienten ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z.B. $\geq 0,5$ mg/kg Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu® muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend wieder aufgenommen werden. Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist

umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z.B. ≥ 1 mg/kg Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen oder so lange, bis sich die klinischen Befunde und die Befunde des Thorax-CTs vollständig zurückgebildet haben. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu® muss bei Patienten, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben.

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich fieberhafter Neutropenie, wurden in klinischen Studien mit Enhertu® berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu® und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu® eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen.

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Unter anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Unter den 234 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die mit 5,4 mg/kg Enhertu® behandelt wurden, wurde über drei Fälle (1,3 %) von asymptomatischer Abnahme der LVEF berichtet, von denen 2 (0,9 %) Grad 2 und 1 (0,4 %) Grad 3 waren. Die beobachtete Häufigkeit der Abnahme der LVEF, basierend auf Laborparametern (Echokardiogramm oder Multigated-Acquisition [MUGA]-Scan) betrug 37 (16,9 %); alle waren Grad 2. Es wurde keine Abnahme der LVEF auf weniger als 40 % oder eine absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % beobachtet. Die Behandlung mit Enhertu® wurde nicht bei Patienten mit einer LVEF von weniger als 50 % vor Therapiebeginn untersucht.

Vor Beginn der Enhertu®-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu® dauerhaft abzusetzen. Enhertu® muss bei Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden.

Embryofetale Toxizität

Enhertu® kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten.

Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase I-Inhibitor-Komponente von Enhertu®, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird. Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu®-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähigen Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu® und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase I-Hemmers DXd sind, muss Enhertu® bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu® (Trastuzumab-Deruxtecan) in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu® (Trastuzumab-Deruxtecan) verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird:

- Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal für ILD/ Pneumonitis*
- Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.15
II 2.2 Verbrauch	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.18
II 3 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation [1] wird Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom angewendet, die bereits mindestens 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten zum Anwendungsgebiet gehören, die innerhalb von 6 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einem Trastuzumab- und Taxan-haltigen Regime einen Progress erfuhren (siehe Teil I Nutzenbewertung, Tabelle 6).

Auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

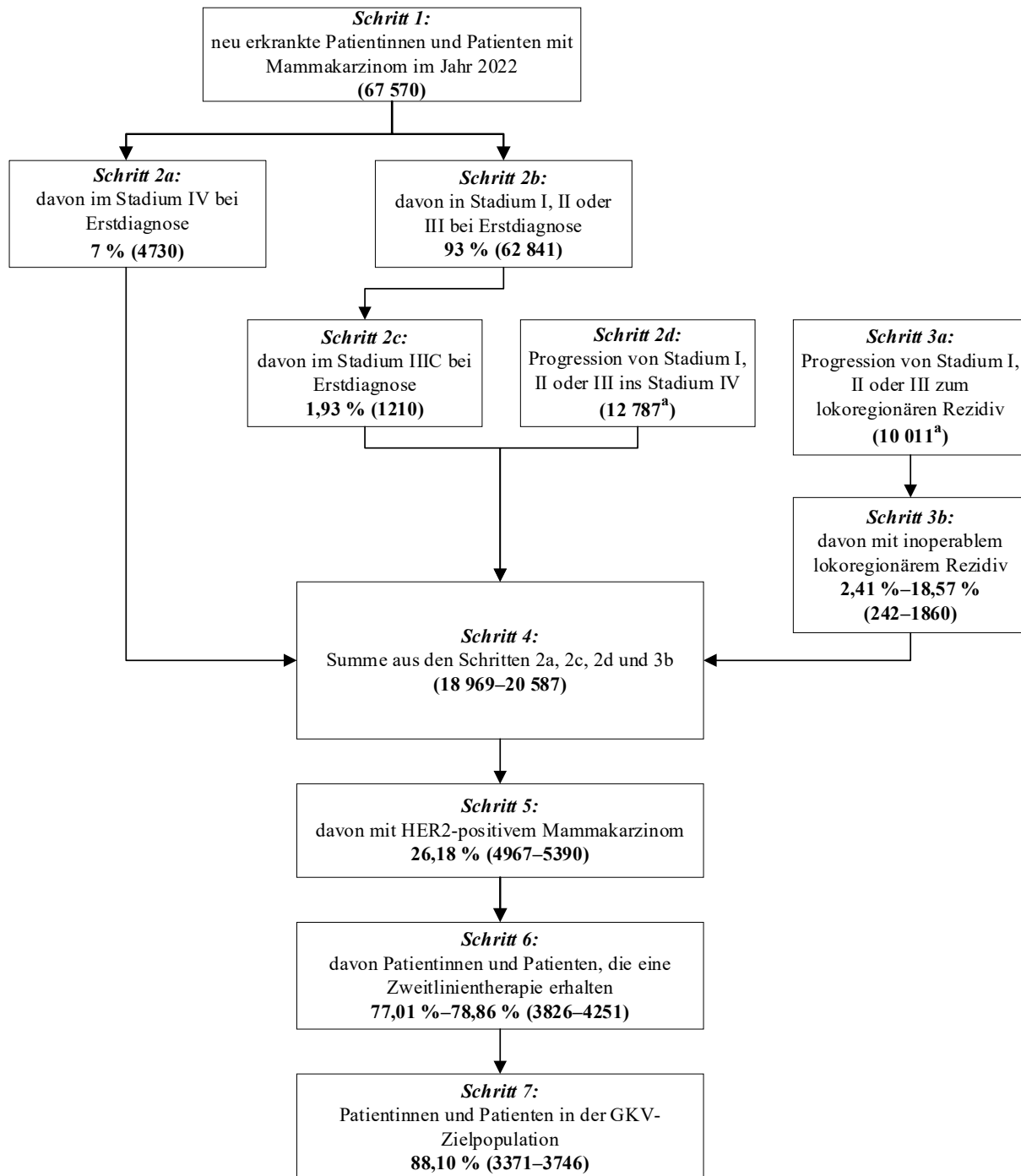
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt das HER2-positive, metastasierte Mammakarzinom als eine nach wie vor unheilbare Erkrankung, die in allen Therapielinien eine palliative Situation für die Betroffenen darstellt. Der pU begründet den hohen therapeutischen Bedarf insbesondere mit einer stark verkürzten Lebenszeit ab der 2. Therapielinie, Daten zum medianen progressionsfreien Überleben sowie bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Resistenzbildungen gegen Therapien, die gegen HER2 gerichtet sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

a. Zur Berechnung verwendet der pU nicht kumulative Inzidenzen bzw. den umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzer über einen Zeitraum von 15 Jahren aus einer anderen Datenquelle und wendet sie auf die Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren von 2007 bis 2021 an.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Jahr 2022

Um die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland zu schätzen, zieht der pU die gemeinsame Veröffentlichung Krebs in Deutschland für 2017 / 2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [2] heran. Der pU entnimmt der Quelle eine Anzahl von 66 800 (Frauen) und 770 (Männer) prognostizierten Neuerkrankungen für das Jahr 2022 und summiert beide Anzahlen.

Schritt 2a: Von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert das metastasierte Mammakarzinom als Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Mit Verweis auf die in Schritt 1 genannte Quelle [2] veranschlagt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Anteilswert von 7 %.

Schritt 2b: Von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom in einem früheren Stadium (I bis III) bei Erstdiagnose

Der pU bildet die Differenz aus 100 % aller Neuerkrankungen in den Stadien I bis IV und 7 % im Stadium IV (siehe Schritt 2a) und bestimmt somit einen Anteil von 93 % der Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein früheres Stadium (I bis III) aufweisen.

Schritt 2c: Von Schritt 2b diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IIIC bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert das inoperable Mammakarzinom als Stadium IIIC gemäß der Klassifikation der UICC.

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Mammakarzinom im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zieht der pU Angaben aus dem Hessischen Krebsregister mit Daten zur Inzidenz und Mortalität für das Jahr 2016 heran [3] und berechnet auf Basis der Quelle einen Anteilswert von 1,93 %. Für die Ermittlung des Anteilswerts setzt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium IIIC (47) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekannten Stadien IA bis IIIC (2441).

Schritt 2d: Patientinnen und Patienten in Stadium I, II oder III mit Progression ins Stadium IV

Zunächst stellt der pU Daten einer Auswertung des ZfKD mit Datenstand 21.12.2021 zur Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland bei Frauen und Männern in den Jahren von 2007 bis 2018 [4] dar. Da der Auswertung des ZfKD lediglich die Inzidenz des Mammakarzinoms bis zum Jahr 2018 zu entnehmen ist, prognostiziert der pU die Inzidenzen

für die Jahre 2019 bis 2021 daraufhin selbst, indem er die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate ermittelt. Hierfür zieht der pU als Endwert die für das Jahr 2022 prognostizierte Inzidenz für Männer und Frauen (67 570) heran (siehe Schritt 1). Als Startwert legt der pU den letzten verfügbaren Wert der Auswertung des ZfKD für das Jahr 2018 (70 617 auf Basis von [4]) zugrunde, wobei er die Fallzahlen für Frauen und Männer summiert. Der pU berechnet eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von $-1,10\%$. Der pU wendet sie auf die Inzidenz (Summe, siehe oben) aus dem Jahr 2018 aus der Auswertung des ZfKD an und prognostiziert auf Basis dessen die Inzidenz für das Jahr 2019. Für die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2020 und 2021 wendet der pU die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate jeweils auf die entsprechende Inzidenz des Vorjahres an.

Anschließend zieht der pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zum Überleben von 58 903 Frauen mit Mammakarzinom basierend auf den Diagnosejahrgängen von 1998 bis 2020 heran [5] und entnimmt der Quelle Angaben zur kumulativen Inzidenz der Metastasierung bei denjenigen Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Metastasierung aufwiesen. Anschließend berechnet der pU auf Basis dieser Angaben die nicht kumulativen Inzidenzen – also die Inzidenz in Prozent je Beobachtungsjahr – für den Zeitraum von 15 Jahren und multipliziert diese mit den entsprechenden Inzidenzen (Fallzahlen) der Patientinnen und Patienten für die Jahre von 2007 bis 2021 (siehe voriger Absatz).

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten in Stadium I, II oder III mit Progression zum lokoregionären Rezidiv

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf ein lokoregionäres Rezidiv erleiden, zieht der pU zunächst die summierten Inzidenzen für Männer und Frauen mit Mammakarzinom der Jahre von 2007 bis 2021 heran (siehe Schritt 2d, dort 1. Absatz). Weiterhin zieht der pU erneut die Auswertung des TRM heran [5] und entnimmt der Quelle Angaben zu kumulativen Inzidenzen des Lokalrezidivs bzw. zu umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzern des Lymphknotenrezidivs bei denjenigen Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch kein Rezidiv aufwiesen. Beide Rezidivformen würden zu lokoregionären Rezidiven zusammengefasst. Auf Basis dieser Angaben berechnet der pU die Inzidenzen – also die Inzidenz in Prozent je Beobachtungsjahr – für einen Zeitraum von 15 Jahren und multipliziert diese mit den entsprechenden Inzidenzen (Fallzahlen) der Patientinnen und Patienten für die Jahre von 2007 bis 2021. Hierbei summiert der pU abschließend die von ihm errechneten Fallzahlen für das Lokalrezidiv sowie das Lymphknotenrezidiv.

Schritt 3b: Von Schritt 3a diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren lokoregionäres Rezidiv inoperabel ist, weist der pU eine Spanne von $2,41\%$ bis $18,57\%$ aus.

Für die Untergrenze verweist der pU auf eine monozentrische US-amerikanische Studie [6], in der u. a. das Auftreten von Lokalrezidiven bei insgesamt 2038 Patientinnen untersucht wurde, die vor dem Jahr 1999 mit einer brusterhaltenden Operation plus Strahlentherapie behandelt

wurden. Dabei wiesen 166 Patientinnen im Verlauf innerhalb einer medianen Follow-up-Periode von 20 Jahren ein ipsilaterales Rezidiv auf, von denen 4 Rezidive als inoperabel eingestuft wurden.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Publikation zu einer monozentrischen französischen Studie heran [7]. In der Studie wurde für 586 oder 596 (abweichende Angaben in der Publikation) Patientinnen (und ggf. Patienten), die zwischen Januar 1975 und Dezember 1983 mit brusterhaltender Operation und Strahlentherapie behandelt wurden, für eine mediane Follow-up-Periode von 71 Monaten eine Anzahl von 70 Lokalrezidiven berichtet, von denen 13 als inoperabel eingestuft wurden.

Die von ihm ermittelten Anteilswerte multipliziert der pU mit der Patientenzahl aus Schritt 3a.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 2a, 2c, 2d und 3b

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a, 2c, 2d sowie 3b und weist eine Spanne der Patientinnen und Patienten aus, die ein metastasiertes oder inoperables Mammakarzinom aufweisen und für die eine Erstlinientherapie in diesen Stadien infrage kommt.

Schritt 5: Von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-positiven Rezeptorstatus aufweisen, zieht der pU eine Publikation von Hartkopf et al. heran, in der Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register dargestellt werden [8]. In das multizentrische Register werden Patientinnen in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapiesituation oder mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Mammakarzinom unabhängig von der Therapielinie aufgenommen. Bis August 2019 wurden in einem Zeitraum von 72,6 Monaten insgesamt 3339 Patientinnen eingeschlossen. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 26,18 % der Patientinnen, die einen HER2-positiven Rezeptorstatus aufweisen und multipliziert diesen mit der Spanne aus Schritt 4.

Schritt 6: Von Schritt 5 diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, zieht der pU eine Publikation von Swain et al. heran [9]. Die Publikation stellt Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) in der Phase III dar, in die 808 erwachsene Patientinnen und ggf. Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen HER2-positiven Mammakarzinom im Rekrutierungszeitraum von Februar 2008 bis Juli 2010 eingeschlossen wurden, die – abgesehen von der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation – noch keine gegen HER2 gerichtete Behandlung erhalten haben. Der pU entnimmt der Publikation, dass von 335 Patientinnen und Patienten im Pertuzumabarm (Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel) 258 (77,01 %) und von 369 im Placeboarm (Placebo + Trastuzumab + Docetaxel) 291 (78,86 %) eine weitere Behandlung des Mammakarzinoms bekommen haben,

nachdem sie die Studienbehandlung abgebrochen hatten. Der pU veranschlagt die Spanne dieser Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, und multipliziert sie mit dem Ergebnis aus Schritt 5.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,10 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 3371 bis 3746 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU ausgewiesene Spanne ist jedoch aus methodischen Gründen insgesamt unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu den Schritten 2a, 2b und 2c: Stadienverteilung bei Erstdiagnose

Die vom pU herangezogenen Quellen [2,3] weisen hohe Fallzahlen bzw. Anteilswerte der Patientinnen mit unbekanntem UICC-Stadium auf, weswegen die Anteilswerte von den vom pU veranschlagten abweichen können. Der Unsicherheit hätte durch Berücksichtigung von Spannen (siehe z. B. [12]) in höherem Maße Rechnung getragen werden können.

Zusätzlich ist das inoperable Mammakarzinom nicht zwingend mit dem Stadium IIIc gleichzusetzen. Beispielsweise ist nicht ausgeschlossen, dass auch ein Teil der Patientinnen und Patienten in einem früheren Stadium ein inoperables Mammakarzinom aufweist.

Zu den Schritten 2d und 3a: Patientinnen und Patienten mit Progression zu lokoregionärem Rezidiv oder ins Stadium IV

Es ist unklar, weshalb der pU – abweichend von seiner Beschreibung in Modul 3 A – für Lymphknotenrezidive nicht die Angaben zu den kumulativen Inzidenzen aus der von ihm herangezogenen Quelle [5] verwendet, sondern die Angaben zum umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzer. Eine eigene Berechnung auf Basis der Angaben zur kumulativen Inzidenz des Lymphknotenrezidivs führt zu einer niedrigeren Fallzahl, weswegen das Vorgehen des pU in diesem Schritt zunächst eine Überschätzung darstellen kann. Zur Unsicherheit führt hingegen, dass in der vom pU für diesen Schritt herangezogenen Quelle [5] auf eine mögliche Unterschätzung aufgrund von Untererfassung hingewiesen wird. Zusätzlich basieren die Daten teilweise auf älteren Diagnosejahrgängen (seit 1998 [5]) und können somit eine eingeschränkte Aktualität aufweisen.

Darüber hinaus gibt der pU übergreifend für die Schritte 2a bis 3b korrekt an, dass durch sein Vorgehen Patientinnen und Patienten potenziell mehrfach erfasst werden, die im Krankheitsverlauf sowohl ein inoperables lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasen entwickeln können.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv

In diesem Schritt führen die folgenden Aspekte zu Unsicherheiten: Erstens werden in den herangezogenen Studien [6,7] ausschließlich Rezidive bei Patientinnen nach primär brusterhaltender Operation betrachtet, während Rezidive bei Patientinnen nach Mastektomie von der Beobachtung ausgeschlossen waren. Gemäß der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [13] wird eine modifiziert radikale Mastektomie jedoch immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist bzw. die Tumorausdehnung und damit das Rezidivrisiko erhöht sind. Zweitens handelt es sich bei den Probanden in den herangezogenen Studien [6,7] um Patientinnen und Patienten, die entweder in 1 US-amerikanischen Zentrum bis zum Jahr 1999 oder in 1 französischen Zentrum bis zum Jahr 1983 behandelt wurden. Daher lassen sich diese Anteile nicht ohne Weiteres auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragen.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (26,18 %) bezieht sich gemäß der zugrunde liegenden Quelle [8] auf Patientinnen, für die keine Beschränkung auf das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom vorlag. Der pU geht von identischen HER2-Positivitätsraten für das metastasierte sowie das inoperable Mammakarzinom aus. Die unklare Übertragbarkeit führt zu Unsicherheit in diesem Schritt. Zusätzlich wurden zur Berechnung des in der Quelle [8] angegebenen Anteilswerts offenbar im Nenner ausschließlich HER2-negative Patientinnen berücksichtigt, obwohl darin zusätzlich HER2-positive Patientinnen zu berücksichtigen sind, wodurch sich bei gleicher Datenbasis ein entsprechend niedrigerer Anteilswert ergibt. Der pU verweist selbst auf Quellen aus früheren Verfahren [14-16], denen auch abweichende Anteilswerte zu entnehmen sind. Der Unsicherheit hätte durch Berücksichtigung einer Spanne in höherem Maße Rechnung getragen werden können.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Der pU geht implizit davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets eine gegen HER2 gerichtete Erstlinientherapie erhalten haben. Dies ist einerseits auf Grundlage der Leitlinienvorgaben [17] nachvollziehbar, stellt andererseits jedoch das Maximum in diesem Berechnungsschritt dar. Das Vorgehen des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie einzuschränken, ist für die untere Grenze vertretbar. Allerdings ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte aus der Quelle [9] auf die Zielpopulation unklar, da die gegen HER2 gerichtete Erstlinientherapie auf Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel bzw. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel beschränkt war und bei der Berücksichtigung anderer Erstlinientherapien abweichende Anteilswerte nicht auszuschließen sind.

Zusätzlich beziehen sich die Anteilswerte auf eine Zählung der Therapielinie ab dem inoperablen oder metastasierten Stadium. Davon abweichend umfasst die Zielpopulation aber auch Patientinnen und Patienten, deren gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung in einem früheren Stadium stattgefunden hat (siehe Abschnitt II 1.1).

Es fallen auch Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet, die nach der gegen HER2 gerichteten Erstlinientherapie keine Folgetherapie erhalten haben und für die eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan als Zweitlinientherapie infrage kommt. Dieses Kriterium wäre für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten nach Schritt 5 bereits erfüllt. Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie ist daher für die obere Grenze nicht vorzunehmen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach dem Alter unterteilt (Patientinnen und Patienten < 65 Jahre bzw. Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre). Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Subgruppe innerhalb der GKV kann anhand der Angaben des pU zu einer Auswertung des ZfKD [18] angenähert werden. Für das Jahr 2018 ergibt sich auf Grundlage der Auswertung für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anteilswert von 50,02 %, für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre ergibt sich entsprechend ein Anteilswert von 49,98 %. Diese Anteilswerte können jedoch bei spezifischer Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom im inoperablen oder metastasierten Stadium, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vortherapie erhalten haben, abweichen. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die selbst berechneten Anteilswerte auf die vom pU ausgewiesene Spanne angewendet werden, die als unsicher bewertet wurde. Entsprechend sind die neu berechneten Spannen ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Inzidenz sowie die 5-Jahres-Prävalenz (jeweils rohe Rate je 100 000 Personen) mittels der – bezogen auf die Jahre 2018 und 2022 – jeweiligen durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate bis zum Jahr 2027 und erwartet einen leichten Rückgang der Inzidenz sowie der 5-Jahres-Prävalenz (jeweils Fallzahl).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben ^b	3371–3746	<p>Die vom pU angegebene Spanne ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen unsicher:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteilswerte zur Stadienverteilung können abweichen ▪ Unsicherheit der Progressionsanteile durch über- und unterschätzende Aspekte ▪ unsichere Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, denen veraltete Daten zugrunde liegen ▪ Unklarheit der Übertragbarkeit einer rechnerisch nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom ▪ Anteilswerte für den Erhalt einer Zweitlinientherapie, die sich auf eine spezifische Population beziehen <p>Mittels einer eigenen Berechnung auf Grundlage einer Auswertung des ZfKD [18] können Anteilswerte für die betreffenden Subgruppen angenähert werden. Diese Anteilswerte können jedoch bei spezifischer Betrachtung der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet abweichen.</p>
	davon < 65 Jahre	1686–1874 ^c	
	davon ≥ 65 Jahre	1685–1872 ^c	
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. c. eigene Berechnung</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Trastuzumab Emtansin

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [1,19].

Da in den Fachinformationen [1,19] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,19].

Der Verbrauch von Trastuzumab-Deruxtecan und Trastuzumab Emtansin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen (≥ 18 Jahre) von 68,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [20] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab-Deruxtecan geben korrekt und von Trastuzumab Emtansin überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen [1,19] entnimmt, stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten: Der pU setzt für Trastuzumab-Deruxtecan für die Initialdosis eine Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von > 2 Stunden in Höhe von 49,91 € an. Der Fachinformation [1] ist jedoch eine Infusionsdauer der Initialdosis von 90 Minuten zu entnehmen, sodass eine Pauschale für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten anzusetzen wäre. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, da gemäß der Fachinformation [1] Standarduntersuchungen der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden sollten, was vom pU jedoch nicht berücksichtigt wird.

Für Trastuzumab Emtansin setzt der pU Kosten für eine Überwachung der Herzfunktion mittels Sonografie an und schätzt die Häufigkeit auf 4-mal pro Jahr. Dies ist unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation [19] zwar nachvollziehbar, die Häufigkeit der Überwachung der Herzfunktion und die entsprechenden Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung können jedoch auch abweichen.

Für Trastuzumab-Deruxtecan und Trastuzumab Emtansin berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Trastuzumab-Deruxtecan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 159 583,83 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.

Für Trastuzumab Emtansin berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 83 841,12 €. Die von ihm ausgewiesenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, falls die sonografische Überwachung der Herzfunktion häufiger oder seltener als 4-mal pro Jahr erfolgt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben	157 981,56	192,87	1409,40	159 583,83	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Trastuzumab Emtansin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben	82 215,35	216,37	1409,40	83 841,12	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU berichtet, dass Trastuzumab-Deruxtecan sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden könne, erwartet jedoch eine überwiegende Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im ambulanten Bereich. Weiterhin weist der pU darauf hin, dass Trastuzumab-Deruxtecan in der 2. sowie in der 3. Therapielinie zugelassen ist. Durch einen höheren Empfehlungsgrad für die Anwendung in der 2. Therapielinie erwartet der pU eine komplette Verschiebung des Versorgungsanteils in diese Linie.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Daiichi Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. Altersgruppen: 0 - 85+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2007 - 2018. 2022.
5. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
6. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 845-851. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.035>.
7. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(5): 357-361.
8. Hartkopf AD, Emons J, Lux MP et al. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien. *Der Onkologe* 2020; 26(6): 530-541. <https://dx.doi.org/10.1007/s00761-020-00766-x>.
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724-734. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens. 2020.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. 2021.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert / lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-09_pertuzumab-trastuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. 2021.
14. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab Emtansin (Kadcyla), Modul 3 A. 2013.
15. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO), Modul 3A. 2021.
16. Seagen Germany. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tucatinib (TUKYSA), Modul 3 A. 2021.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+, Diagnose: Brustdrüse (C50), Geschlecht: männlich, weiblich, Jahre: 1999 - 2018. 2022.
19. Roche. Kadcyla [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2017. 2018.