

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs 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.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als geeignete Therapieoptionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe berücksichtigt der pU neben den Optionen, die gemäß G-BA als geeignete Komparatoren angesehen werden, zusätzlich auch Trastuzumab-Emtansin (nur für Patientinnen und Patienten, die Trastuzumab-Emtansin in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben) sowie die Kombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin als weitere Optionen. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es werden ausschließlich die vom G-BA als geeignete Komparatoren benannten Wirkstoffkombinationen betrachtet.

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

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die von ihm durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DESTINY-Breast02 zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Durch die Vollständigkeitsprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU abgesehen von der Studie DESTINY-Breast02 keine weitere direkt vergleichende RCT identifiziert.

Gemäß Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers lagen zur Studie DESTINY-Breast02 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Auswertungen vor. Der 1. Datenschnitt der Studie erfolgte am 30.06.2022, sodass gemäß pU die Daten für das vorliegende Nutzendossier nicht herangezogen werden konnten. Der pU weist in Modul 4 B des Dossiers jedoch darauf hin, dass Daten aus der Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.

Weitere Untersuchungen

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich einschließt, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert neben einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite, 8 Studien auf Vergleichsseite, aus denen er jeweils einzelne Arme heranzieht.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU stellt für seine Bewertung die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie DESTINY-Breast01 zu Trastuzumab-Deruxtecan den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (PFS) jeweils deskriptiv gegenüber. Neben der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten berücksichtigt der pU für seine Bewertung die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten unter Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01. Für diese Endpunkte legt der pU in Modul 4 B des Dossiers keine Aufarbeitung von Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS legt der pU neben der deskriptiven Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast01 und den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen zum Vergleich dieser Ergebnisse vor. Diese Auswertungen zieht der pU für seine Bewertung des Zusatznutzens nach eigener Angabe supportiv heran.

Die Bewertung des pU beruht damit maßgeblich auf der Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 sowie der rein deskriptiven Gegenüberstellung dieser Daten mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Auch die rein deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus der Studie DESTINY-Breast01 mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Zudem sind die vom pU supportiv vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen der Studie DESTINY Breast01 mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für einzelne Endpunkte durchzuführen, nicht sachgerecht.

Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Unabhängig von diesen Mängeln lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht hinreichend prüfen, ob die Studien auf der Vergleichsseite überhaupt der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Aufgrund von unzureichenden Informationen zur Vorbehandlung bleibt insbesondere unklar, ob sich jeweils die gesamte Studienpopulation in der Therapiesituation des vorliegenden Anwendungsgebiets befindet oder ggf. nur eine Teilpopulation der Studien diese erfüllt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.