

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 03.02.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

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 ^b mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Von dem Anwendungsgebiet können auch Patientinnen und Patienten umfasst sein, für die eine weitere endokrine Therapie infrage kommt. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom die endokrinen Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation ausgeschöpft sind. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

Der pU folgt weitgehend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Neben den in Tabelle 2 dargestellten Optionen benennt er zusätzlich Sacituzumab Govitecan als Option für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs. Da der pU keine Studie mit Sacituzumab Govitecan als Komparator einschließt, bleibt die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber 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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan wird die Studie DESTINY-Breast04 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, 2-armige Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zur Auswahl. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs eingeschlossen, die bereits 1 oder 2 Chemotherapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom Hormonrezeptor-Status. Sofern Patientinnen und Patienten einen positiven Hormonrezeptor-Status aufwiesen, musste der Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 557 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (N = 373) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 184) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HER2-Status (Immunhistochemie [IHC] 1+ vs. IHC 2+/in-situ-Hybridisierung [ISH] negativ), Anzahl vorheriger Chemotherapien in der metastasierten Situation (1 vs. 2) und Hormonrezeptor- / Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-Status (Hormonrezeptor-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-negativ).

Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Abweichungen ergeben sich bei der Begleitmedikation mit Antiemetika. Die Behandlung mit Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel wich zum Teil von den Vorgaben der Fachinformation ab.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung oder Studienende.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04

Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04 liegen folgende Unsicherheiten vor:

- In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Der Wirkstoff Gemcitabin ist zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und zum anderen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Insgesamt ist unklar, inwieweit sich der Einsatz von Gemcitabin auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.
- Für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel müssen bestimmte Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen erfüllt sein. Zudem gibt der G-BA an, dass eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. In den Studienunterlagen liegen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewendeter Wirkstoffoption vor. Aus den Studienunterlagen geht allerdings weder hervor, welche Wirkstoffe Patientinnen und Patienten als letztes vor Studieneinschluss erhalten haben, noch ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.
- In der Studie DESTINY-Breast04 waren für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich. Es sollte gemäß Studienprotokoll, sofern zutreffend, jedoch eine Gabe im 21-Tage-Zyklus empfohlen werden. In den Studienunterlagen gibt es jedoch keine Angaben dazu, welche Dosisregime eingesetzt wurden.

Die beschriebenen Unsicherheiten bei der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen und der Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt ist.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und im Studienverlauf stark sinkendem, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklauf von Fragebogen als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des großen Unterschieds in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (8,2 Monate) und dem Kontrollarm (3,5 Monate) sowie der unterschiedlichen Gründe für den Therapieabbruch als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der nicht schweren Nebenwirkungen führt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der genannten Unsicherheiten, die sich aus der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten und der Dosierung der Wirkstoffe im Vergleichsarm ergeben, eingeschränkt. Hinzu kommt eine Einschränkung der Aussagesicherheit der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen aufgrund der teilweise fehlenden antiemetischen Begleitbehandlung. Insgesamt können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Schmerzen und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ – Breast Cancer 23 [EORTC QLQ-BR23])

Symptome im Armbereich

Für den Endpunkt Symptome im Armbereich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für diese Skala (1 Item) ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich

Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-BR23

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und viszerale Erkrankung vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den beiden Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Freude an Sex

Für den Endpunkt Freude an Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für diese Skala (1 Item) ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für

einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)

Für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) legt der pU keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie keinen p-Wert vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum von ca. 4,5 Monaten (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. 40 Tagen (Nebenwirkungen) nach Behandlungsende.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung. Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigt sich für

den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird der Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung abgeleitet.

Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen und bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich für alle Patientinnen und Patienten sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich positive Effekte in mehreren Endpunkten mit Ausmaß gering bis beträchtlich vor. Bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigt sich unter anderem ein positiver Effekt bei der Gesamtrate der schweren UEs mit Ausmaß erheblich. Diesem stehen jedoch negative Effekte bei mehreren schweren spezifischen UEs mit Ausmaß gering oder nicht quantifizierbar gegenüber.

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, sodass die negativen Effekte das beträchtliche bzw. erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage stellen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, wie folgt abgeleitet: Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung gibt es einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

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 ^b mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Von dem Anwendungsgebiet können auch Patientinnen und Patienten umfasst sein, für die eine weitere endokrine Therapie infrage kommt. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom die endokrinen Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation ausgeschöpft sind. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>d. In die Studie DESTINY-Breast04 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie 2 männliche Patienten eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 sowie auf männliche Patienten übertragen werden können.</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.