

# Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-07

Version: 1.0

Stand: 26.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1547

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

03.02.2023

## Interne Projektnummer

A23-07

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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**

- Isabelle Paulußen
- Lars Beckmann
- Anne Hüning
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Annika Orland

### **Schlagwörter**

Trastuzumab Deruxtecan, Mammatumoren, Mensch, Nutzenbewertung, NCT03734029

### **Keywords**

Trastuzumab Deruxtecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03734029

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Trastuzumab-Deruxtecan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (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.

### **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 03.02.2023 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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.

## 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](http://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

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.37</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.37</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.41</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.50</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.53</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....</b>	<b>I.53</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.58</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.62</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.65</b>
<b>I Anhang B Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten     Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....</b>	<b>I.66</b>
<b>I Anhang B.1 Mortalität.....</b>	<b>I.66</b>
<b>I Anhang B.2 Morbidität.....</b>	<b>I.67</b>
<b>I Anhang B.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....</b>	<b>I.67</b>
<b>I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23).....</b>	<b>I.71</b>
<b>I Anhang B.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....</b>	<b>I.72</b>
<b>I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....</b>	<b>I.73</b>
<b>I Anhang B.3.1 EORTC QLQ-C30.....</b>	<b>I.73</b>
<b>I Anhang B.3.2 EORTC QLQ-BR23.....</b>	<b>I.76</b>
<b>I Anhang B.4 Nebenwirkungen .....</b>	<b>I.77</b>
<b>I Anhang B.5 Subgruppenanalysen .....</b>	<b>I.82</b>
<b>I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.85</b>
<b>I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.93</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab- Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.29
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab- Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab- Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie DESTINY-Breast04) .....	I.34
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe....	I.35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.38
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.40
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.42
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe....	I.51
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.54
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab- Deruxtecan im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.59

Tabelle 19: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.61
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.85
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.89
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.90
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.91

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben .....	I.66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.67
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.69
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.70
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.70
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.71
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.71
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.72
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) .....	I.72
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.73
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.73
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.74
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.74
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.75

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.75
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.76
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.76
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.77
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs .....	I.77
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	I.78
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	I.78
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) .....	I.79
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) .....	I.79
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) .....	I.80
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) .....	I.80
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) .....	I.81
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs) .....	I.81
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „ja“ .....	I.82
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „nein“ .....	I.82
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“ .....	I.83
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „ $\geq 65$ Jahre“ .....	I.83
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „ja“ .....	I.84
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „nein“ .....	I.84

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
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

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 <sup>a</sup>
Erwachsene <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin oder</li> <li>▪ Eribulin oder</li> <li>▪ Vinorelbin oder</li> <li>▪ 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)</li> </ul>
<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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene<sup>b</sup> 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<sup>c</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin oder</li> <li>▪ Eribulin oder</li> <li>▪ Vinorelbin oder</li> <li>▪ 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<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 <math>\geq 2</math> 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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin oder</li> <li>▪ Eribulin oder</li> <li>▪ Vinorelbin oder</li> <li>▪ 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)</li> </ul>
<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 4 dargestellten Optionen benennt er zusätzlich Sacituzumab Govitecan als Option für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs. Der pU begründet seine Ergänzung damit, dass der medizinische Nutzen von Sacituzumab Govitecan durch den G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren bereits festgestellt wurde und dass Sacituzumab Govitecan in die Empfehlungen nationaler und internationaler versorgungsrelevanter Leitlinien aufgenommen wurde [2-6]. 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.

### 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 03.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 03.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 03.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 03.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 15.02.2023), 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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja / nein [Zitat])
DESTINY-Breast04	ja	ja	nein	ja [7]	ja [8-10]	ja [11]

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
 b. Studie, für die der pU Sponsor war  
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
 d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein.

#### 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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
DESTINY- Breast04	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem Mammakarzinom <sup>c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht resezierbar oder metastasiert</li> <li>▪ HER2-low<sup>d</sup></li> <li>▪ die 1 bis 2 vorherige Chemotherapien im metastasierten Stadium erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer (neo)adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist<sup>e</sup></li> <li>▪ ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul>	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 373)  Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> (N = 184 <sup>f</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin (n = 36)</li> <li>▪ Eribulin (n = 89)</li> <li>▪ Gemcitabin (n = 16)</li> <li>▪ Paclitaxel (n = 14)</li> <li>▪ Nab-Paclitaxel (n = 17)</li> </ul>	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis Krank- heitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung oder Studienende  Beobachtung <sup>g</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienabbruch jeglicher Ursache oder Studienende	161 Zentren in Belgien, China, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  12/2018–laufend Datenschnitt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11.01.2022<sup>h</sup></li> </ul>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel</p> <p>b. 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>c. unabhängig vom Hormonrezeptor-Status. Sofern Patientinnen und Patienten einen positiven Hormonrezeptor-Status aufwiesen, mussten diese bereits eine endokrine Therapie erhalten haben und der Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie sein.</p> <p>d. definiert als IHC 1+ oder IHC 2+/ISH negativ; evaluiert durch ein Zentrallabor gemäß der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists (ASCO-CAP) [12]</p> <p>e. Vorliegen einer dokumentierten radiologischen Progression</p> <p>f. hierunter 172 Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. finale Analyse des PFS nach 318 Ereignissen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; 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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DESTINY-Breast04	Trastuzumab-Deruxtecan 5,4 mg/kg KG <sup>b</sup> i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	Therapie nach ärztlicher Maßgabe; eine der folgenden Chemotherapien wurde vor Randomisierung pro Patientin / Patient bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin: 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> KOF oral 2-mal täglich an Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus</li> <li>▪ Eribulin: 1,4 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus</li> <li>▪ Gemcitabin: 800–1200 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus oder 800–1200 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus</li> <li>▪ Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder 80 mg/m<sup>2</sup> i. v. wöchentlich an Tag 1</li> <li>▪ Nab-Paclitaxel: 260 mg/m<sup>2</sup> i. v. alle 21 Tage oder 100 mg/m<sup>2</sup> oder 125 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul>
	<b>Dosisanpassungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage<sup>c</sup></li> <li>▪ Dosisreduktionen waren wie folgt erlaubt<sup>d</sup>: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosisstufe: 4,4 mg/kg KG</li> <li>2. Dosisstufe: 3,2 mg/kg KG</li> </ol> </li> </ul>	<b>Dosisanpassungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage<sup>c</sup></li> <li>▪ Dosisanpassungen gemäß lokalen Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel oder der NCCN-Leitlinie</li> </ul>
	<b>Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 1 und höchstens 2 vorherige Chemotherapielinien im rezidierten oder metastasierten Stadium</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs mussten eine endokrine Therapie erhalten haben</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ADC aus einem Exatecan-Derivat, das ein Topoisomerase I Hemmer ist.</li> <li>▪ therapeutische Strahlentherapie oder größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder palliative stereotaktische Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Beendigung einer Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studie</li> </ul> <b>Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Prophylaxe oder Behandlung</li> <li>▪ für Trastuzumab-Deruxtecan Antiemetika wie 5-Hydroxytryptaminrezeptor-Antagonisten, Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und / oder Steroide</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere antineoplastische Therapie</li> <li>▪ Behandlung mit (Hydro-) Chloroquin</li> <li>▪ andere experimentelle Therapie</li> <li>▪ Strahlentherapie (ausgenommen palliative Strahlentherapie vorbestehender metastasierter Region)</li> <li>▪ chronische systemische Kortikosteroide (i. v. oder oral) oder andere Immunsuppressiva (ausgenommen zur Behandlung von UEs)</li> <li>▪ im Vergleichsarm: Medikamente, die gemäß lokaler Zulassung während der Behandlung nicht erlaubt sind</li> </ul>	
	<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel                      b. gemäß Studienprotokoll Amendment 6 (12.10.2020): Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um <math>\geq \pm 10\%</math> des Ausgangsgewichtes im Vergleich zu Studienbeginn wird die Dosis der Patientin bzw. des Patienten auf Basis des aktualisierten Gewichtes neu berechnet.                      c. Bei Unterbrechung <math>\geq 28</math> Tage wurde die Behandlung permanent abgebrochen.                      d. Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollten mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden. Besteht die Toxizität nach 2 Dosisreduktionen fort, sollte die Studienbehandlung abgesetzt werden.</p> <p>ADC: Antikörper-Wirkstoff Konjugat; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche;                      NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Studie DESTINY-Breast04 ist 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, wobei die Entscheidung für eine dieser Optionen für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten vor der Randomisierung getroffen werden musste. 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 HER2-low-Status ist in der Studie als eine geringe HER2-Expression definiert, bestimmt mittels VENTANA PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) Immunhistochemie (IHC) Test, und ist definiert als Färbeintensität mittels IHC von 1+ oder 2+. Sofern IHC 2+ vorliegt, muss eine in-situ-Hybridisierung (ISH) gleichzeitig negativ sein. Auf dieser Definition des HER2-Tumorstatus basiert die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet des HER2-low-Brustkrebs [13]. 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 (IHC 1+ vs. IHC 2+/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 [13]. 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 [14-18]. Diese Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung oder Studienende. Es gibt keine Einschränkungen bezüglich der Auswahl der Folgetherapien. Insgesamt erhielten lediglich 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Trastuzumab-Deruxtecan als Folgetherapie.

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**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie 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) festgelegt. In der Studie DESTINY-Breast04 standen diese Optionen – mit Ausnahme von Vinorelbin – und zusätzlich der Wirkstoff Gemcitabin im Vergleichsarm zur Verfügung.

### ***Gemcitabin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

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 [18]. In den aktuellen

Leitlinien wird Gemcitabin ebenfalls nur im Rahmen einer Kombinationschemotherapie empfohlen [19,20]. Demnach haben 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm potenziell eine nicht ausreichende Therapie erhalten. Diese Patientinnen und Patienten sind in den Auswertungen des pU jedoch berücksichtigt. Insgesamt wäre es dem pU möglich gewesen, eine entsprechende Teilpopulation unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unter Wahrung der Randomisierung zu operationalisieren. Hierfür müssten sowohl auf der Interventions- wie auch der Vergleichsseite alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, für die vor der Randomisierung Gemcitabin als Therapieoption ausgewählt wurde. Insgesamt ist unklar, inwieweit sich der Einsatz von Gemcitabin auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

### ***Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen***

Die für die Dossierbewertung relevanten Optionen Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel im Vergleichsarm der Studie sollen laut den jeweiligen Fachinformationen nur dann angewendet werden, sofern:

- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist (Capecitabin [15])
- die Vortherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten hat, außer wenn diese für die Patientin oder den Patienten ungeeignet waren (Eribulin [14])
- Patientinnen und Patienten nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen (Paclitaxel [16])
- die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (Nab-Paclitaxel [17])

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. Insgesamt liegen in den Studienunterlagen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewendeter Wirkstoffoption vor. Taxane und Anthrazykline finden sich in den Auflistungen zu vorherigen Therapien wieder. Aus den Studienunterlagen geht allerdings weder hervor, welche Wirkstoffe Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss erhalten haben, noch ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.

### ***Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel***

In der Studie DESTINY-Breast04 waren für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich. So ist Capecitabin laut Fachinformation zur Behandlung von fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer Dosierung von 1250 mg/m<sup>2</sup> 2-mal täglich über 14 Tage zugelassen [15]. In der Studie DESTINY-Breast04 konnte Capecitabin auch in einer zum Teil geringeren Dosierung von 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> 2-mal täglich über 14 Tage eingesetzt werden. Neben den zulassungskonformen Dosierungen von Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) und Nab-Paclitaxel (260 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) [16,17] konnte Paclitaxel auch mit 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal wöchentlich und Nab-Paclitaxel mit 100 mg/m<sup>2</sup> oder mit 125 mg/m<sup>2</sup> an Tagen 1, 8 und 15 eines 4-wöchigen Zyklus angewendet werden. Gemäß Studienprotokoll sollte, sofern zutreffend, jedoch eine Gabe im 21-Tage-Zyklus empfohlen werden. In den Studienunterlagen gibt es keine Angaben dazu, welche Dosisregime eingesetzt wurden. Es liegen ausschließlich Angaben zur mittleren Dosisintensität vor, die für Paclitaxel bei 183 mg/m<sup>2</sup> und für Nab-Paclitaxel bei 233 mg/m<sup>2</sup> pro Gabe liegt. Dies entspricht etwa der zulassungskonformen Dosierung, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patientinnen und Patienten vor allem die Dosierung gemäß Fachinformation erhalten haben. Die mittlere Dosisintensität von Capecitabin ist mit 963 mg/m<sup>2</sup> pro Gabe niedriger als die zulassungskonforme Dosierung. Die Abweichungen bei der Dosierung von Capecitabin können auch auf Dosisanpassungen aufgrund von UEs, die bei 64 % der Patientinnen und Patienten mit Capecitabin-Behandlung aufgetreten sind, basieren. Insgesamt ist jedoch unklar, ob Patientinnen und Patienten in der Studie eine zulassungskonforme Dosierung von Capecitabin erhalten haben.

### ***Auswirkungen auf die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04***

Die beschriebenen Aspekte 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

### ***Einsatz einer antiemetischen Begleitbehandlung***

Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten vor jeder Dosis Trastuzumab-Deruxtecan, Eribulin oder Paclitaxel ein Antiemetikum erhalten, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen [13,14,16]. Dementsprechend müssten im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm mindestens 60 % der Patientinnen und Patienten (89 Patientinnen und Patienten mit Eribulin-Behandlung und 14 Patientinnen und Patienten mit Paclitaxel-Behandlung) eine antiemetische Begleitbehandlung erhalten haben. Laut Studienunterlagen wurden jedoch im Interventionsarm nur 77 % und im Vergleichsarm 45 % aller Patientinnen und Patienten mit Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit behandelt. Zwar sind die Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlender antiemetischer Behandlung in beiden Studienarmen ähnlich, sodass nicht davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse

aufgrund der Benachteiligung eines Studienarmes nicht interpretierbar sind. Es lässt sich aber auch nicht ausschließen, dass eine fehlende antiemetische Begleitbehandlung Auswirkungen auf die Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (patientenberichtet sowie unerwünschte Ereignisse) hat. Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit dieser Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Datenschnitt**

Bei der Studie DESTINY-Breast04 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Für die Nutzenbewertung zieht der pU eine Auswertung zum Datenschnitt vom 11.01.2022 heran. Dabei handelt es sich laut Studienprotokoll um die nach 318 Ereignissen für den Endpunkt PFS in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs geplante finale Analyse. Dieser Datenschnitt stellt gemäß des statistischen Analyseplans zugleich die finale Analyse für das Gesamtüberleben dar.

### **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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>DESTINY-Breast04</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (± 14 Tage) später
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation sowie ein weiterer Erhebungszeitpunkt 3 Monate (± 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 (± 14 Tage) später
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation <sup>b</sup>
a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel b. SUE, die nach Beurteilung der Prüffärztin / Prüffarztes 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie DESTINY-Breast04 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.

### Charakterisierung der Studienpopulation

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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Trastuzumab- Deruxtecan N<sup>b</sup> = 373</b>	<b>Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> N<sup>b</sup> = 184</b>
<b>DESTINY-Breast04</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (11)	57 (12)
Geschlecht [w / m], %	99 / 1	100 / 0
Region, n (%)		
Asien	147 (39)	66 (36)
Nordamerika	60 (16)	33 (18)
Europa und Israel	166 (45)	85 (46)
Abstammung, n (%)		
weiß	176 (47)	91 (49)
schwarz oder afroamerikanisch	7 (2)	3 (2)
asiatisch	151 (40)	72 (39)
sonstige	39 (10) <sup>c</sup>	17 (9)
fehlend	0 (0)	1 (1)
ECOG-PS, n (%)		
0	200 (54)	105 (57)
1	173 (46)	79 (43)
Zeit von der ersten, histologischen Diagnose bis zur Studienbehandlung [Monate]		
MW (SD)	100,5 (78,4)	88,7 (79,4)
Median [Min; Max]	75,4 [5; 445]	64,0 [4; 358]
HER2-Status (EDC), n (%)		
IHC 1+	214 (57)	107 (58)
IHC 2+/ISH negativ	159 (43)	77 (42)
Hormonrezeptor- / CDK-Status (EDC), n (%)		
positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie	235 (63)	118 (64)
positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie	98 (26)	48 (26)
negativ	40 (11)	18 (10)
viszerale Erkrankung, n (%)		
ja	332 (89)	157 (85)
nein	41 (11)	27 (15)
ZNS-Metastasen, n (%)		
ja	24 (6)	8 (4)
nein	349 (94)	176 (96)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab- Deruxtecan N <sup>b</sup> = 373	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 184
Linien der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation (EDC), n (%)		
1	218 (58)	102 (55)
2	154 (41)	82 (45)
fehlend	1 (0,3)	0 (0)
vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen, n (%)		
ja	k. A.	k. A.
nein	k. A.	k. A.
vorherige Behandlung mit Taxanen, n (%)		
ja	k. A.	k. A.
nein	k. A.	k. A.
Linien der vorherigen endokrinen Therapie in der metastasierten Situation – berechnet, n (%)		
0	60 (16)	34 (18)
1	108 (29)	51 (28)
2	115 (31)	54 (29)
≥ 3	90 (24)	45 (24)
Therapieabbruch, n (%) <sup>d</sup>	313 (84)	169 (98)
Studienabbruch, n (%) <sup>e</sup>	k. A.	k. A.
a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. eigene Berechnung d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression gemäß mRECIST v1.1 (59,3 % vs. 75,6 %), UEs (16,2 % vs. 8,1 %), Widerruf der Einverständniserklärung (3,2 % vs. 6,4 %); die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (371 vs. 172 Patientinnen und Patienten) e. Im Interventionsarm bzw. Kontrollarm haben mindestens 12 bzw. 11 Patientinnen und Patienten die Studie aufgrund von Widerruf der Einverständniserklärung abgebrochen.  CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EDC: Electronic Data Capture; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in solid Tumors; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Studienpopulation der Studie

DESTINY-Breast04 besteht fast ausschließlich aus Frauen (2 Männer im Interventionsarm). Die Patientinnen und Patienten der Studie waren bei Studieneintritt im Mittel 57 Jahre alt und etwas mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Personen (55 %) wies einen ECOG-PS von 0 auf. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte eine viszerale Erkrankung (88 %) und einen Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs (90 %). Von den Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs haben 71 % eine vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie erhalten. Nur bei 10 % aller Patientinnen und Patienten ist der Brustkrebs Hormonrezeptor-negativ. 83 % aller Patientinnen und Patienten haben mindestens 1 vorherige Linie mit einer endokrinen Therapie in der metastasierten Situation erhalten. 84 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 98 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm brachen die Therapie ab. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war Krankheitsprogression (Interventionsarm: 59 %; Kontrollarm: 76 %) sowie UEs (Interventionsarm: 16 %; Kontrollarm: 8 %). Angaben zum Studienabbruch liegen nicht vor.

Da in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  und nur 2 Männer eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Studienergebnisse auf diese Patientinnen und Patienten, die auch vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können.

#### **Angaben zum Studienverlauf**

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



Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Trastuzumab-Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 172 <sup>b</sup>
<b>DESTINY-Breast04</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	8,2 [0,2; 33,3]	3,5 [0,3; 17,6] Capecitabin: 4,1 [0,3; 17,6] Eribulin: 3,6 [0,3; 17,5] Gemcitabin: 1,6 [1,1; 6,9] Paclitaxel: 4,3 [0,4; 9,0] Nab-Paclitaxel: 2,8 [0,7; 16,8]
Mittelwert (SD)	9,2 (6,4)	4,4 (3,7) Capecitabin: 5,8 (5,1) Eribulin: 4,3 (3,4) Gemcitabin: 2,6 (1,8) Paclitaxel: 4,3 (2,4) Nab-Paclitaxel: 3,9 (3,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	16,1 [0,3; 33,1]	13,5 [0; 27,8]
Mittelwert (SD)	15,5 (6,54)	12,5 (7,05)
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. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel b. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Capecitabin: N = 36; Eribulin: N = 89; Gemcitabin: N = 16; Paclitaxel: N = 14; Nab-Paclitaxel: N = 17 c. Definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum des letzten Kontakts, an dem die Patientin bzw. der Patient noch am Leben war. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 8,2 Monaten etwa doppelt so lang wie im Kontrollarm (bezogen auf die Wirkstoffe, die der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen). In den Studienunterlagen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer

für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Daher lassen sich diese nur auf Basis der Behandlungsdauer abschätzen.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 16,1 Monate und im Kontrollarm 13,5 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, 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 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzüglich weiterer 3 Monate) treffen. Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der zwischen den beiden Studienarmen bestehenden Unterschiede 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).

### **Angaben zu Folgetherapien**

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie DESTINY-Breast04)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Trastuzumab-Deruxtecan N = 373	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 184
<b>DESTINY-Breast04</b>		
Gesamt	k. A.	k. A.
systemisch	242 (64,9)	142 (77,2)
zielgerichtete Therapie	96 (25,7)	68 (37,0)
CDK 4/6 Inhibitor	29 (7,8)	23 (12,5)
Abemaciclib	19 (5,1)	14 (7,6)
Keine Subklasse spezifiziert	68 (18,2)	48 (26,1)
Bevacizumab	20 (5,4)	11 (6,0)
Everolimus	18 (4,8)	15 (8,2)
endokrine Therapie	75 (20,1)	48 (26,1)
Exemestan	24 (6,4)	16 (8,7)
Fulvestrant	33 (8,8)	21 (11,4)
Letrozol	10 (2,7)	11 (6,0)
Chemotherapie	208 (55,8)	117 (63,6)
Capecitabin	53 (14,2)	26 (14,1)
Carboplatin	23 (6,2)	21 (11,4)
Cyclophosphamid	31 (8,3)	16 (8,7)
Doxorubicin	12 (3,2)	11 (6,0)
Eribulin	47 (12,6)	19 (10,3)
Eribulinmesilat	27 (7,2)	5 (2,7)
Gemcitabin	31 (8,3)	23 (12,5)
Paclitaxel	58 (15,5)	23 (12,5)
Nab-Paclitaxel	21 (5,6)	6 (3,3)
Doxorubicin-Hydrochlorid (polyethylenglykolisierte, liposomale Formulierung)	14 (3,8)	14 (7,6)
Vinorelbin	16 (4,3)	20 (10,9)
Vinorelbin bitartrat	13 (3,5)	16 (8,7)
Bestrahlung <sup>b</sup>	25 (6,7)	27 (14,7)
chirurgische Eingriffe <sup>b</sup>	4 (1,1)	0 (0)
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  b. Patientinnen und Patienten wurden möglicherweise mit mehr als 1 Art einer Folgetherapie behandelt.  CDK: Cyclin-abhängige Kinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 65 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 77 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine systemische Folgetherapie. Mit einem Anteil von ca. 85 % an den systemischen Therapien wurde eine Chemotherapie als häufigste Folgetherapie verabreicht. Darunter wurden 16 % aller Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 13 % im Vergleichsarm mit Paclitaxel behandelt. Im Interventionsarm wurden zudem 20 % und 26 % aller Patientinnen und Patienten im Kontroll- bzw. Vergleichsarm mit einer endokrinen Folgetherapie behandelt. Gemäß Einschlusskriterien sollten jedoch nur Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, deren Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie war (definiert als Patientinnen und Patienten mit Progression nach  $\geq 1$  endokrinen Therapie und die nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes nicht mehr von einer weiteren endokrinen Therapie profitieren). Es ist daher unklar, weshalb ein so hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Folgetherapie behandelt wurde. Auch Leitlinien empfehlen für das metastasierte Stadium eine Monochemotherapie, sobald Patientinnen und Patienten eine Resistenz oder Progression unter Behandlung mit endokriner Therapie entwickelt haben [19,20].

Den aktuellen Leitlinien lassen sich jedoch keine klaren Empfehlungen für die Therapie in späteren Behandlungslinien der vorliegenden Indikation entnehmen [19-21]. 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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DESTINY-Breast04	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast04 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**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Charakteristika der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen hinsichtlich der Geschlechterverteilung mit 0,1 % Männern sowie des medianen Alters von 57 Jahren keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der entsprechenden deutschen Patientenpopulation auf. Hierbei bezieht sich der pU auf Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei zudem durch den hohen Anteil an Patientinnen und Patienten aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard gegeben. Zwar lägen hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika kaum exakte Daten für die Zielpopulation in Deutschland vor, es könne jedoch davon ausgegangen werden, dass auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation im Wesentlichen denen der Patientinnen und Patienten in Deutschland entsprechen. Des Weiteren könne hinsichtlich der Vortherapien der Patientinnen und Patienten von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

## 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 des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Hand-Fuß-Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])
  - Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) 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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> )	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>b, c</sup>
DESTINY-Breast04	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), 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 Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### **Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23**

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Verschlechterung bzw. bestätigter Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  % der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Für das Verfahren der Nutzenbewertung sind für EORTC-Fragebogen nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen [22]. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Operationalisierung der Verschlechterung***

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Analysen zur erstmaligen Verschlechterung und zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß pU liegt eine bestätigte Verschlechterung dann vor, wenn an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. 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-Breast04 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 dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten dies der Fall ist und wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm einer einmaligen Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung 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. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> )	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>b, c</sup>
DESTINY-Breast04	N	N	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>d, f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f, h</sup>

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Übelkeit (PT, schwere UEs).  
 d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
 e. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen  
 f. großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (8,2 Monate) und dem Kontrollarm (3,5 Monate); unterschiedliche Gründe für den Therapieabbruch  
 g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch  
 h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bei spezifischen UEs, die nicht schwer oder nicht schwerwiegend sind

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

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial 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 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 (siehe Tabelle 9) 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.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit**

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.2 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.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe 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, zusammen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>DESTINY-Breast04</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	373	23,4 [20,0; 24,8] 149 (39,9)	184	16,8 [14,5; 20,0] 90 (48,9)	0,64 [0,49; 0,84]; 0,001
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>					
Fatigue	373	4,2 [2,8; 4,9] 240 (64,3)	184	2,3 [1,4; 3,1] 111 (60,3)	0,78 [0,62; 0,98]; 0,030
Übelkeit und Erbrechen	373	1,5 [1,4; 1,7] 258 (69,2)	184	8,2 [6,0; 9,8] 73 (39,7)	2,08 [1,60; 2,70]; < 0,001
Schmerzen	373	9,2 [7,1; 11,1] 188 (50,4)	184	4,4 [2,7; 6,1] 97 (52,7)	0,62 [0,48; 0,803]; < 0,001
Dyspnoe	373	12,5 [8,3; 20,9] 164 (44,0)	184	6,7 [5,1; 13,7] 74 (40,2)	0,80 [0,60; 1,05]; 0,109
Schlaflosigkeit	373	16,0 [10,6; 18,6] 149 (39,9)	184	5,4 [4,2; 7,0] 85 (46,2)	0,52 [0,40; 0,69]; < 0,001
Appetitverlust	373	5,1 [3,5; 7,2] 215 (57,6)	184	6,5 [5,0; 9,8] 80 (43,5)	1,19 [0,92; 1,54]; 0,198
Verstopfung	373	4,2 [2,9; 5,6] 219 (58,7)	184	5,9 [4,4; 8,4] 82 (44,6)	1,12 [0,87; 1,46]; 0,379
Diarrhö	373	9,6 [7,0; 16,1] 173 (46,4)	184	13,3 [9,0; n. b.] 56 (30,4)	1,42 [1,04; 1,92]; 0,025
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	373	4,2 [2,8; 5,9] 211 (56,6)	184	3,1 [1,6; 4,7] 101 (54,9)	0,83 [0,65; 1,05]; 0,117
Symptome im Brustbereich	373	n. e. [20,3; n. b.] 99 (26,5)	184	n. e. 38 (20,7)	0,95 [0,65; 1,39]; 0,780
Symptome im Armbereich	373	8,3 [7,0; 11,2] 179 (48,0)	184	5,1 [3,1; 7,0] 81 (44,0)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,027
Belastung durch Haarausfall				keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>e</sup>	373	16,4 [11,1; n. b.] 144 (38,6)	184	8,4 [6,1; n. b.] 60 (32,6)	0,81 [0,59; 1,10]; 0,169
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>f</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	373	5,1 [4,2; 7,0] 210 (56,3)	184	4,2 [2,8; 5,9] 99 (53,8)	0,82 [0,64; 1,05]; 0,110
körperliche Funktion	373	8,4 [7,0; 11,3] 187 (50,1)	184	4,2 [2,9; 5,6] 99 (53,8)	0,59 [0,46; 0,76]; < 0,001
Rollenfunktion	373	4,2 [2,9; 5,7] 217 (58,2)	184	2,9 [1,5; 4,3] 106 (57,6)	0,76 [0,60; 0,97]; 0,026
emotionale Funktion	373	11,1 [8,5; 13,6] 170 (45,6)	184	6,9 [5,7; 10,2] 72 (39,1)	0,81 [0,61; 1,08]; 0,145
kognitive Funktion	373	6,2 [4,7; 7,7] 205 (55,0)	184	4,4 [3,3; 6,3] 97 (52,7)	0,78 [0,61; 1,004]; 0,049
soziale Funktion	373	5,9 [4,2; 9,7] 211 (56,6)	184	3,8 [2,7; 4,7] 107 (58,2)	0,72 [0,57; 0,91]; 0,006
EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>f</sup>					
Körperbild	373	13,8 [9,7; n. b.] 152 (40,8)	184	5,1 [3,0; 9,8] 84 (45,7)	0,64 [0,49; 0,84]; 0,001
sexuelle Funktion	373	n. e. 78 (20,9)	184	n. e. 34 (18,5)	0,90 [0,60; 1,36]; 0,612
Freude an Sex			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Zukunftsperspektive	373	17,3 [14,9; n. b.] 131 (35,1)	184	n. e. [7,7; n. b.] 58 (31,5)	0,88 [0,64; 1,21]; 0,439

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	371	0,1 [n. b.; n. b.] 369 (99,5)	172	0,1 [0,1; 0,1] 169 (98,3)	–
SUEs	371	n. e. [24,4; n. b.] 103 (27,8)	172	n. e. [9,2; n. b.] 43 (25,0)	0,70 [0,48; 1,00]; 0,054
schwere UEs <sup>§</sup>	371	7,6 [5,2; 10,6] 195 (52,6)	172	0,9 [0,5; 1,7] 116 (67,4)	0,47 [0,37; 0,59]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	371	n. e. [24,4; n. b.] 60 (16,2)	172	n. e. [16,2; n. b.] 14 (8,1)	1,12 [0,61; 2,04]; 0,718
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	371	n. e. 5 (1,3)	172	n. e. 24 (14,0)	0,07 [0,03; 0,18]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>§</sup> )	371	k. A. 3 (0,8)	172	k. A. 1 (0,6)	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs <sup>§</sup> )	371	n. e. 20 (5,4)	172	n. e. 1 (0,6)	7,49 [0,999; 56,15]; 0,021
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	371	0,1 [0,1; 0,1] 328 (88,4)	172	0,7 [0,5; 1,4] 117 (68,0)	2,08 [1,68; 2,59]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	371	n. e. 29 (7,8)	172	n. e. 2 (1,2)	4,61 [1,08; 19,62]; 0,023
Neutropenie (PT, schwere UEs <sup>§</sup> )	371	n. e. 21 (5,7)	172	n. e. 24 (14,0)	0,33 [0,18; 0,60]; < 0,001
Übelkeit (PT, schwere UEs <sup>§</sup> )	371	n. e. 17 (4,6)	172	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,007

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	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 (%)	
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel</p> <p>b. 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 HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation und Hormonrezeptor- / CDK-Status.</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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 das Merkmal viszerale Erkrankung vor (siehe Abschnitt I 4.4). Dabei zeigt sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung 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 für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung für diesen Endpunkt jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst.

#### *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.

### *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 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**

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst.



### **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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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.

#### I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die Studienpopulation lediglich 2 Männer umfasst.

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. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		
	Endpunkt Merkmal	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>DESTINY-Breast04</b>							
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben							
viszerale Erkrankung							
ja	332	21,7 [19,0; 24,5] 142 (42,8)	157	17,0 [14,8; 20,2] 74 (47,1)	0,69 [0,52; 0,91]	0,009	
nein	41	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (17,1)	27	15,1 [12,9; 20,6] 16 (59,3)	0,22 [0,09; 0,54]	< 0,001	
Gesamt					Interaktion:	0,015 <sup>d</sup>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-BR23; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <sup>e</sup>							
Körperbild							
Alter							
< 65 Jahre	290	13,9 [9,7; n. b.] 115 (39,7)	136	4,2 [2,0; 6,1] 68 (50,0)	0,51 [0,38; 0,69]	< 0,001	
≥ 65 Jahre	83	10,8 [4,2; n. b.] 37 (44,6)	48	16,9 [4,2; n. b.] 16 (33,3)	1,17 [0,65; 2,12]	0,589	
Gesamt					Interaktion:	0,013 <sup>d</sup>	
viszerale Erkrankung							
ja	332	13,8 [9,6; n. b.] 135 (40,7)	157	6,1 [3,9; n. b.] 66 (42,0)	0,71 [0,53; 0,95]	0,022	
nein	41	12,8 [3,0; n. b.] 17 (41,5)	27	1,7 [0,9; 4,5] 18 (66,7)	0,34 [0,17; 0,69]	0,002	
Gesamt					Interaktion:	0,048 <sup>d</sup>	
a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel							
b. Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell							
c. Unstratifizierter Log-Rank-Test							
d. Interaktionsterm aus Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten							
e. Eine Abnahme des Scores 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

## **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.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Körperbild***

Für den Endpunkt Körperbild 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.

## **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 [23].

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**

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

#### ***Symptomatik***

*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Symptome im Armbereich (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)*

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, 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 / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
viszerale Erkrankung		
ja	21,7 vs. 17,0 HR: 0,69 [0,52; 0,91] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
nein	n. e. vs. 15,1 HR: 0,22 [0,09; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
Fatigue	4,2 vs. 2,3 HR: 0,78 [0,62; 0,98] p = 0,030	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Übelkeit und Erbrechen	1,5 vs. 8,2 HR: 2,08 [1,60; 2,70] HR: 0,48 [0,37; 0,63] <sup>e</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	9,2 vs. 4,4 HR: 0,62 [0,48; 0,803] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Dyspnoe	12,5 vs. 6,7 HR: 0,80 [0,60; 1,05] p = 0,109	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Schlaflosigkeit	16,0 vs. 5,4 HR: 0,52 [0,40; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Appetitverlust	5,1 vs. 6,5 HR: 1,19 [0,92; 1,54] p = 0,198	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	4,2 vs. 5,9 HR: 1,12 [0,87; 1,46] p = 0,379	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	9,6 vs. 13,3 HR: 1,42 [1,04; 1,92] HR: 0,71 [0,52; 0,96] <sup>e</sup> p = 0,025	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	4,2 vs. 3,1 HR: 0,83 [0,65; 1,05] p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,65; 1,39] p = 0,780	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	8,3 vs. 5,1 HR: 0,74 [0,56; 0,97] p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten <sup>f</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	16,4 vs. 8,4 HR: 0,81 [0,59; 1,10] p = 0,169	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt



Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
globaler Gesundheitsstatus	5,1 vs. 4,2 HR: 0,82 [0,64; 1,05] p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	8,4 vs. 4,2 HR: 0,59 [0,46; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	4,2 vs. 2,9 HR: 0,76 [0,60; 0,97] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	11,1 vs. 6,9 HR: 0,81 [0,61; 1,08] p = 0,145	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	6,2 vs. 4,4 HR: 0,78 [0,61; 1,004] p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: gering <sup>g</sup>
soziale Funktion	5,9 vs. 3,8 HR: 0,72 [0,57; 0,91] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
Körperbild	13,8 vs. 5,1 HR: 0,64 [0,49; 0,84] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
sexuelle Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,60; 1,36] p = 0,612	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	keine geeigneten Daten <sup>f</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	17,3 vs. n. e. HR: 0,88 [0,64; 1,21] p = 0,439	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,70 [0,48; 1,00] p = 0,054	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs <sup>h</sup>	7,6 vs. 0,9 HR: 0,47 [0,37; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,61; 2,04] p = 0,718	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hand-Fuß-Syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,07 [0,03; 0,18] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (schwere UEs <sup>h</sup> )	k. A. 3 (0,8) vs. 1 (0,6) Patientinnen und Patienten HR: k. A. p: k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs <sup>h</sup> )	n. e. vs. n. e. HR: 7,49 [0,999; 56,15] HR: 0,13 [0,02; 1,001] <sup>e</sup> p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering <sup>g</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	0,1 vs. 0,7 HR: 2,08 [1,68; 2,59] HR: 0,48 [0,39; 0,60] <sup>e</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,61 [1,08; 19,62] HR: 0,22 [0,05; 0,92] <sup>e</sup> p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie (schwere UEs <sup>h</sup> )	n. e. vs. n. e. HR: 0,33 [0,18; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Übelkeit (schwere UEs <sup>h</sup> )	n. e. vs. n. e. HR: n. b. p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>i</sup>
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).  d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.  e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.  g. Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank-Test) und KI (Cox-Modell) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft  h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3  i. Höherer Schaden ergibt sich aus 17 vs. 0 Ereignissen. Das Ausmaß lässt sich anhand der beobachteten Daten nicht abschätzen.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ viszerale Erkrankung (ja): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ viszerale Erkrankung (nein): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
<p>Morbidität</p> <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	<p>Morbidität</p> <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>EORTC QLQ-C30:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▪ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> <p>EORTC QLQ-BR23:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Körperbild: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	–
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Neutropenie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombozytenzahl vermindert (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Übelkeit (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hand-Fuß-Syndrom (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel</p> <p>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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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 einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin oder</li> <li>▪ Eribulin oder</li> <li>▪ Vinorelbin oder</li> <li>▪ 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<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 <math>\geq 2</math> 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome; Version 2022.1 [online]. 2022. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf).
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2022 [online]. 2022. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
4. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475-1495. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
5. Moy B, Rumble RB, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2022; 40(26): 3088-3090. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.01533>.
6. Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Sacituzumab%20Govitecan\\_D-750\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf).
7. Daiichi Sankyo. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Trial of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects [unveröffentlicht]. 2022.
8. Daiichi Sankyo. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects [online]. [Zugriff: 01.03.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003069-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33).

9. Daiichi Sankyo. A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184223>.
10. Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734029>.
11. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2022: 9-20. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
12. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2018; 142(11): 1364-1382.
13. Daiichi-Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Eisai. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Bristol Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. medac. Gemedac 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).



20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2022 [Zugriff: 22.02.2023]. URL:

[https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_11-2022D\\_19\\_Chemotherapie\\_beim\\_met\\_MaCa\\_MASTER\\_schwarz.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_11-2022D_19_Chemotherapie_beim_met_MaCa_MASTER_schwarz.pdf).

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 01.09.2022]. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der seit Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens des IQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 17.03.2023]. URL:

<https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>.

23. 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>.

## 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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
(trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

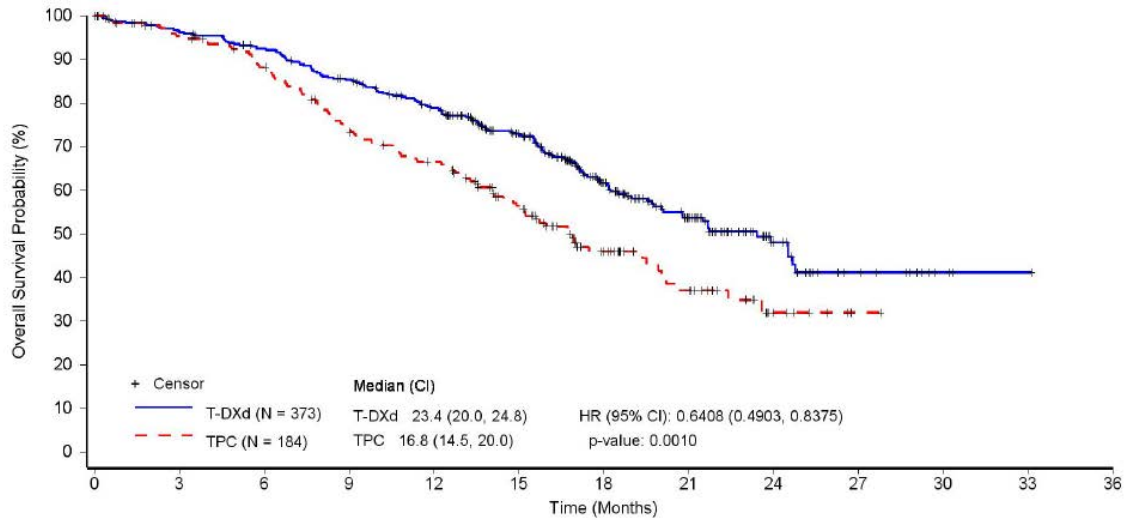
Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
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



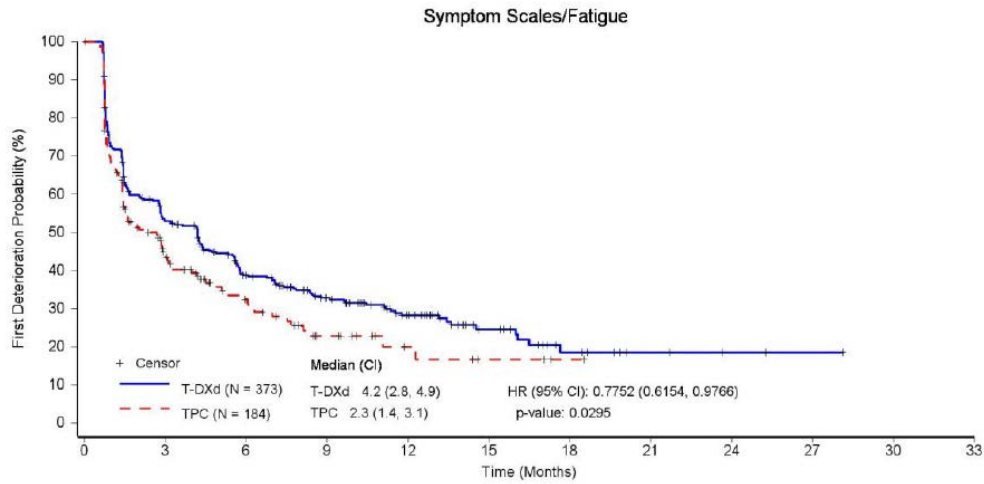
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 373)	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
TPC (N = 184)	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

## I Anhang B.2 Morbidität

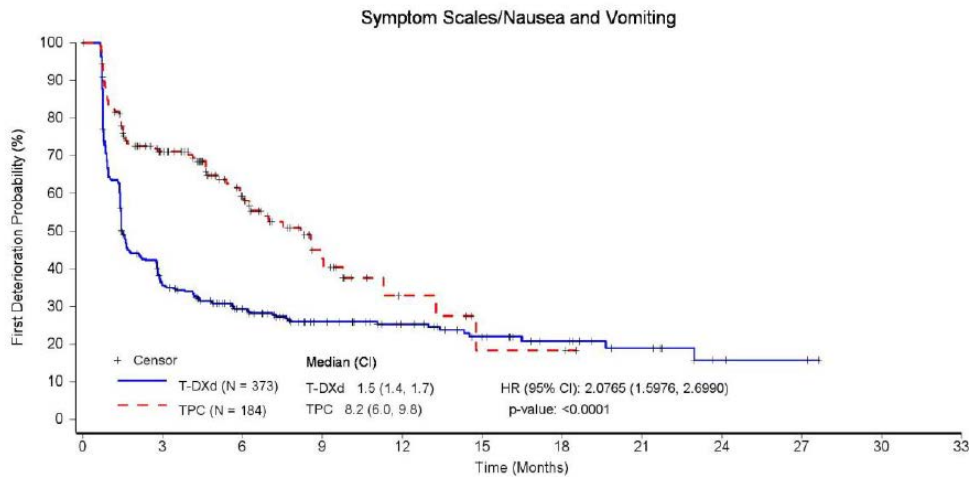
### I Anhang B.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	176	113	77	45	21	9	4	2	1	0	0
TPC (N = 184)	184	58	29	14	6	3	1	0	0	0	0	0

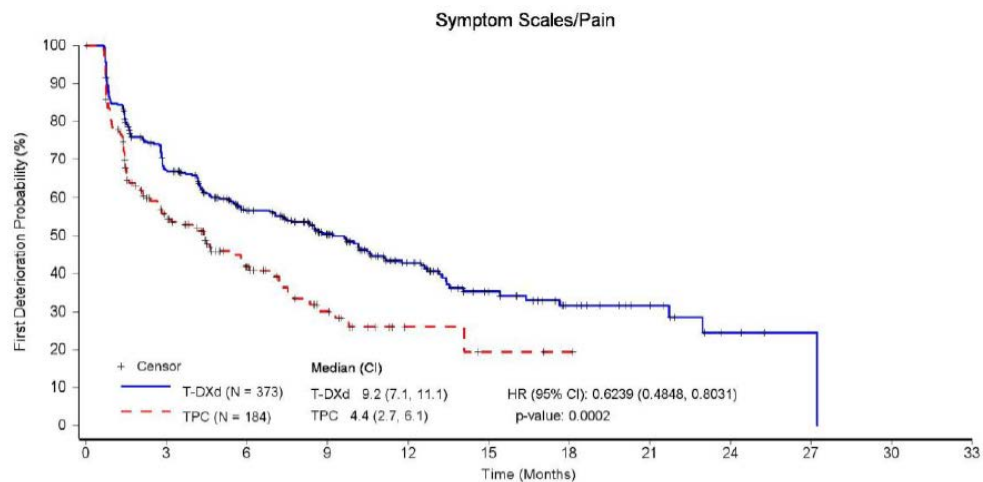
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	116	77	48	36	23	15	9	3	2	0	0
TPC (N = 184)	184	94	50	20	6	2	2	0	0	0	0	0

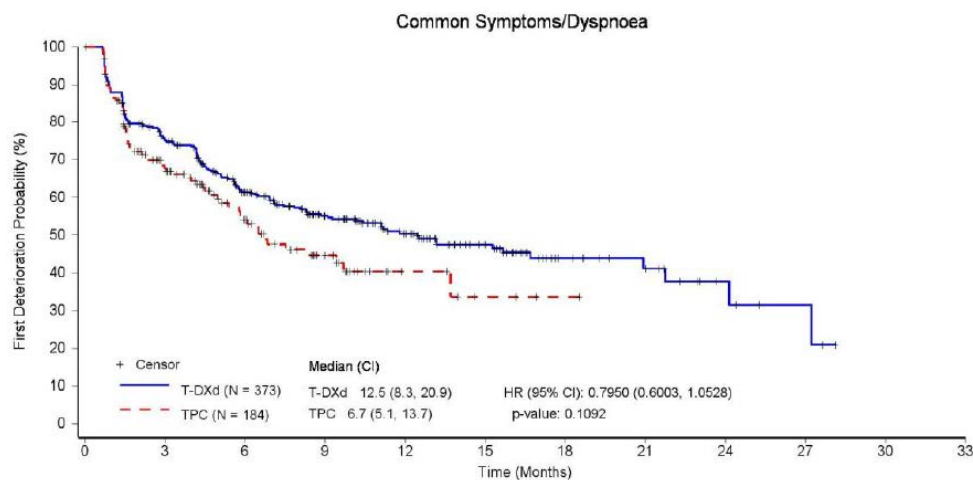
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	220	156	108	62	33	20	12	3	1	0	0
TPC (N = 184)	184	78	38	17	4	2	1	0	0	0	0	0

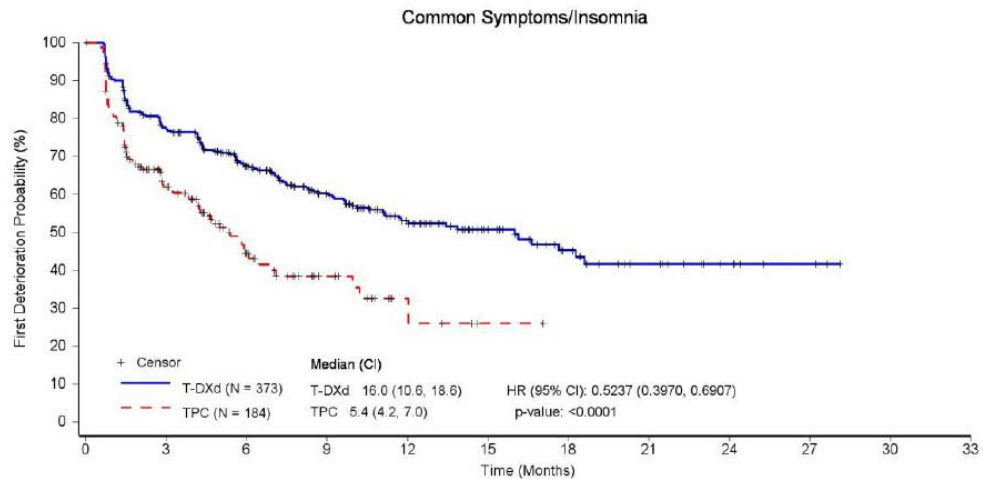
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	248	172	123	81	50	23	15	6	3	0	0
TPC (N = 184)	184	89	47	24	7	3	1	0	0	0	0	0

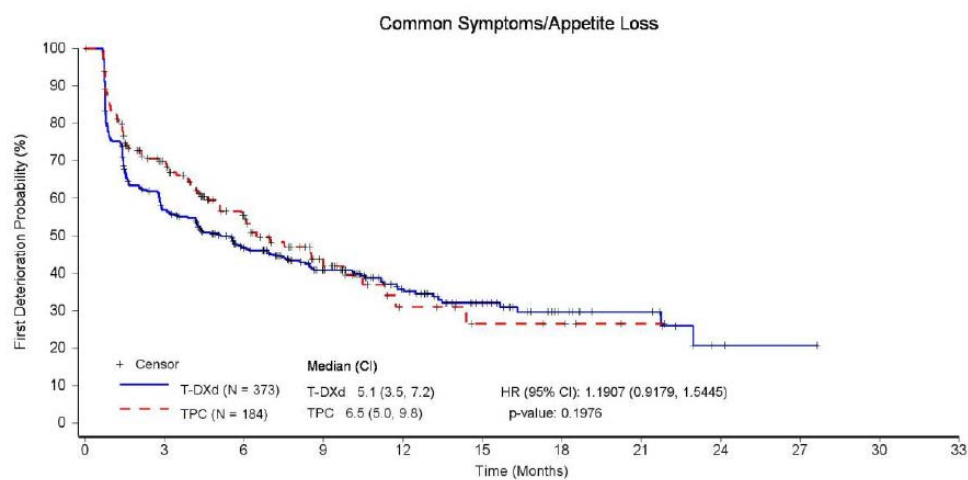
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	256	187	130	82	47	27	14	7	3	0	0
TPC (N = 184)	184	80	35	15	5	1	0	0	0	0	0	0

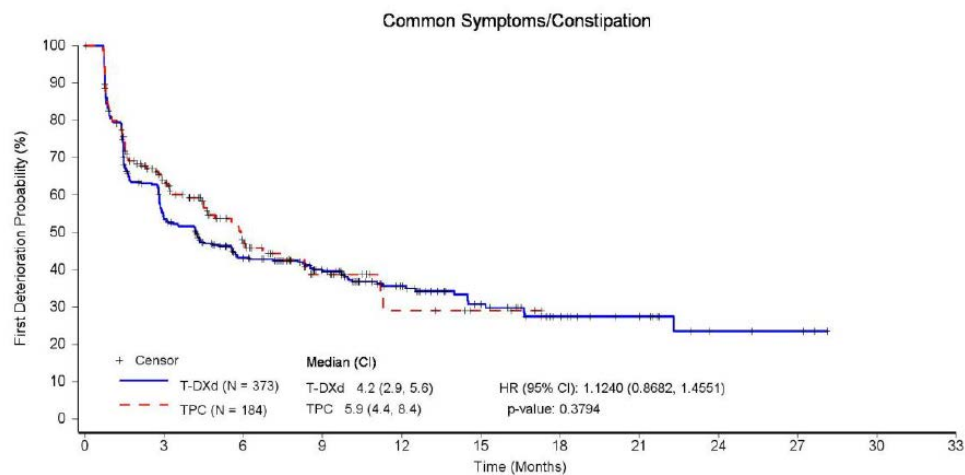
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	192	132	92	55	32	16	10	2	1	0	0
TPC (N = 184)	184	94	50	23	9	5	4	1	0	0	0	0

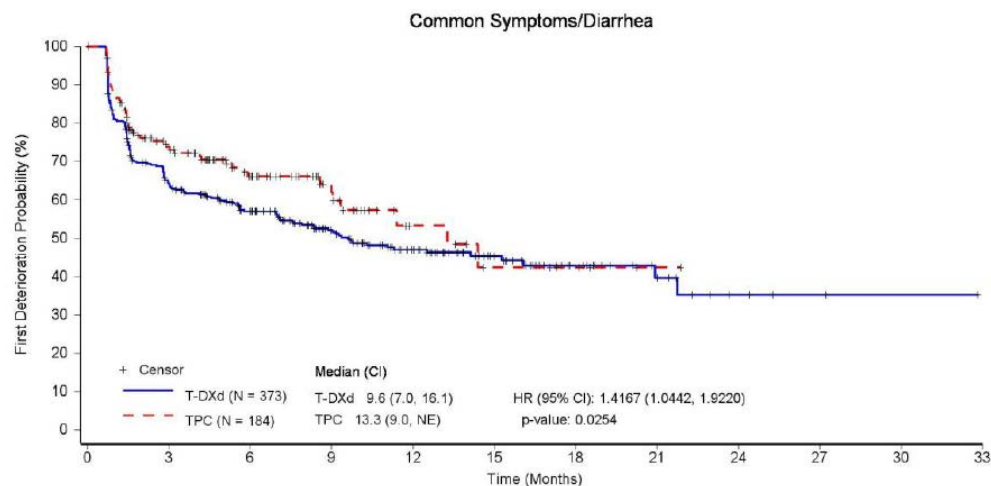
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	177	120	92	56	33	18	12	4	3	0	0
TPC (N = 184)	184	83	42	16	6	3	0	0	0	0	0	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

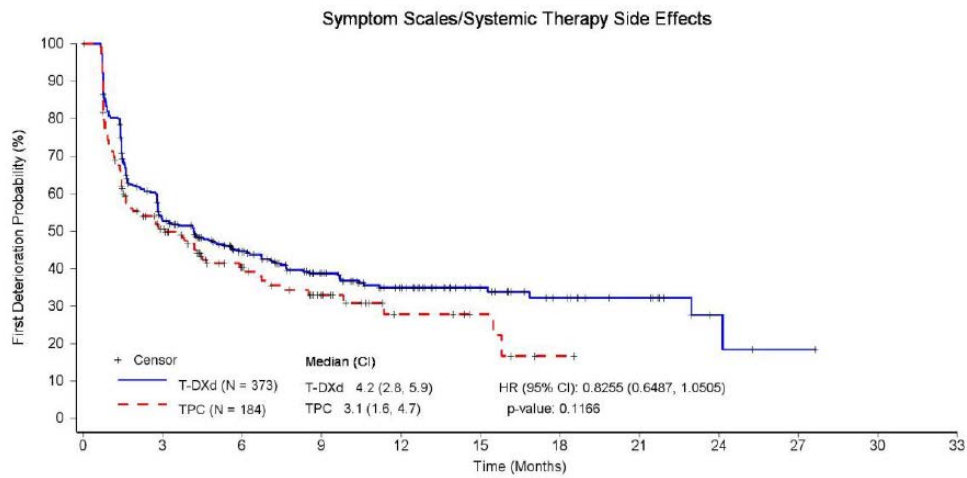


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	209	169	110	71	40	22	12	4	2	1	0
TPC (N = 184)	184	95	53	29	11	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

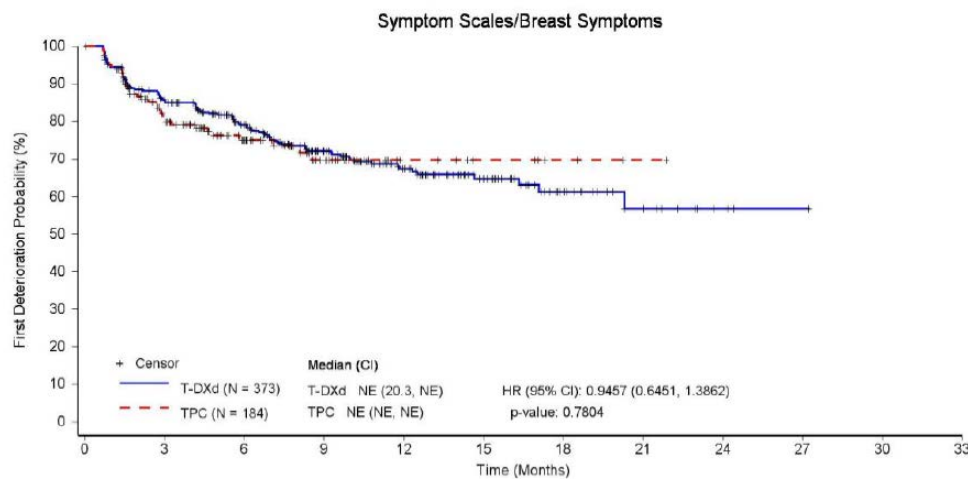
### I Anhang B.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	171	115	80	51	30	19	12	3	1	0	0
TPC (N = 184)	184	70	36	21	8	5	1	0	0	0	0	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

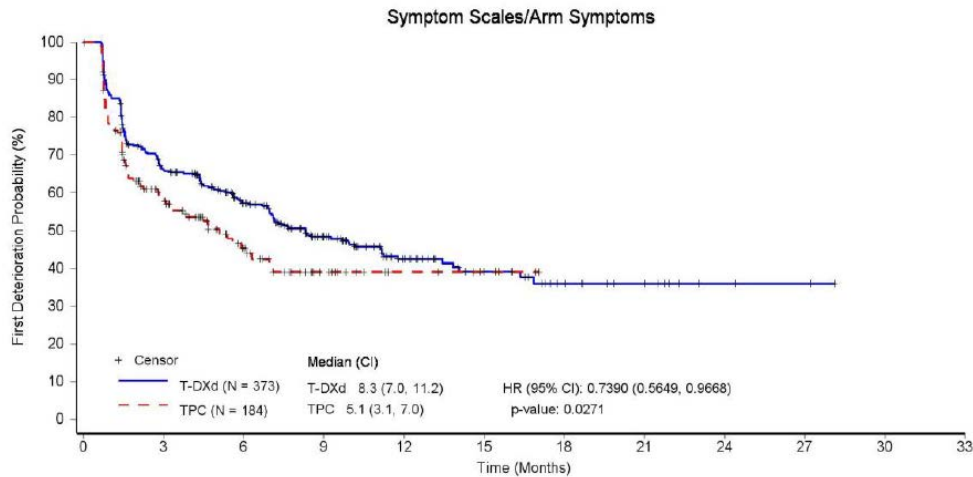


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	271	209	154	96	55	26	12	3	1	0	0
TPC (N = 184)	184	106	58	30	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



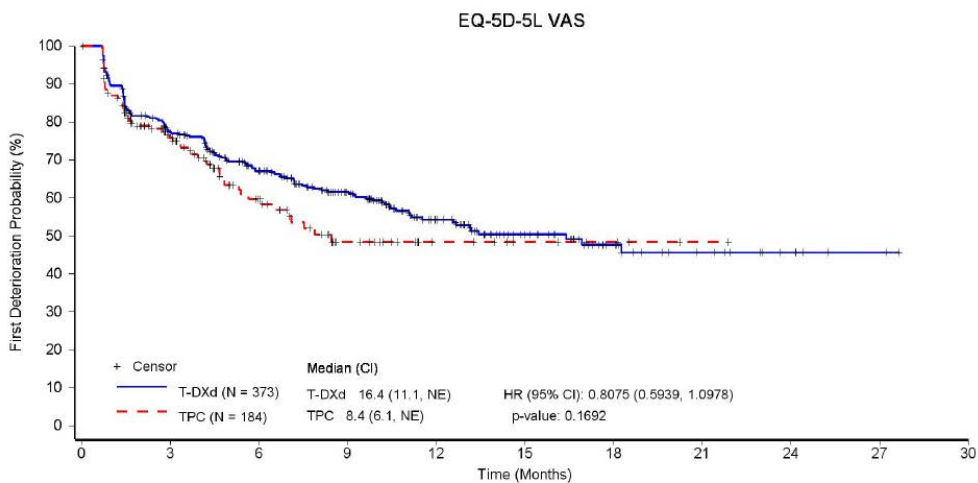


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	214	156	101	54	31	17	10	3	2	0	0
TPC (N = 184)	184	74	34	13	4	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

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



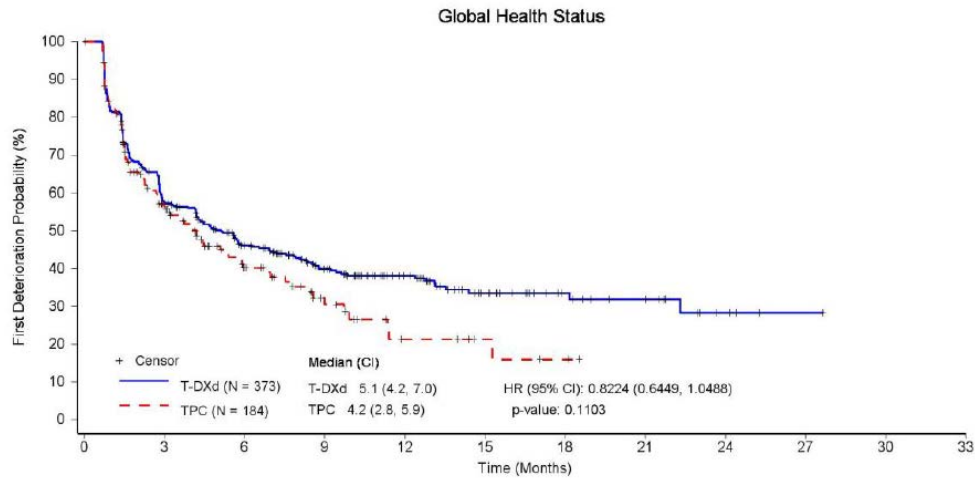
Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	185	136	83	47	26	14	6	2	0	0
TPC (N = 184)	184	94	44	21	10	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte)

## I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

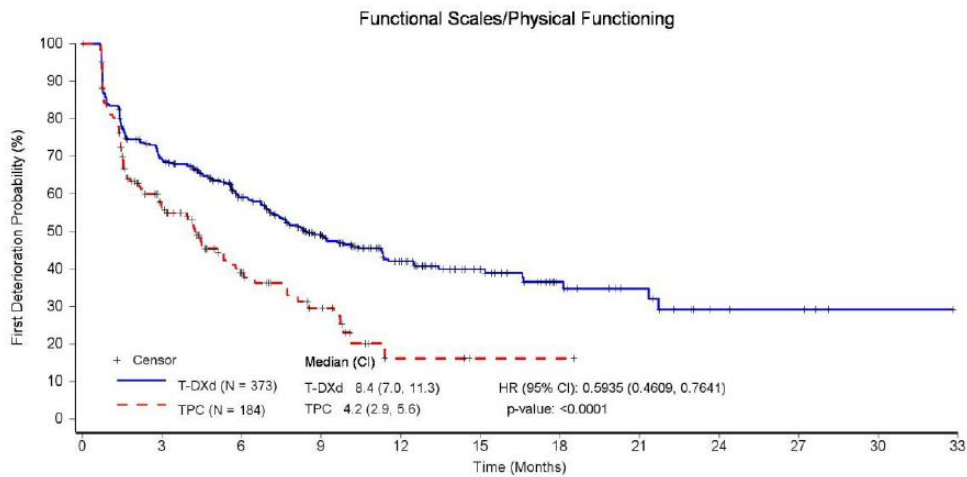
### I Anhang B.3.1 EORTC QLQ-C30



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	193	135	93	60	34	20	13	4	1	0	0
TPC (N = 184)	184	77	38	19	7	4	2	0	0	0	0	0

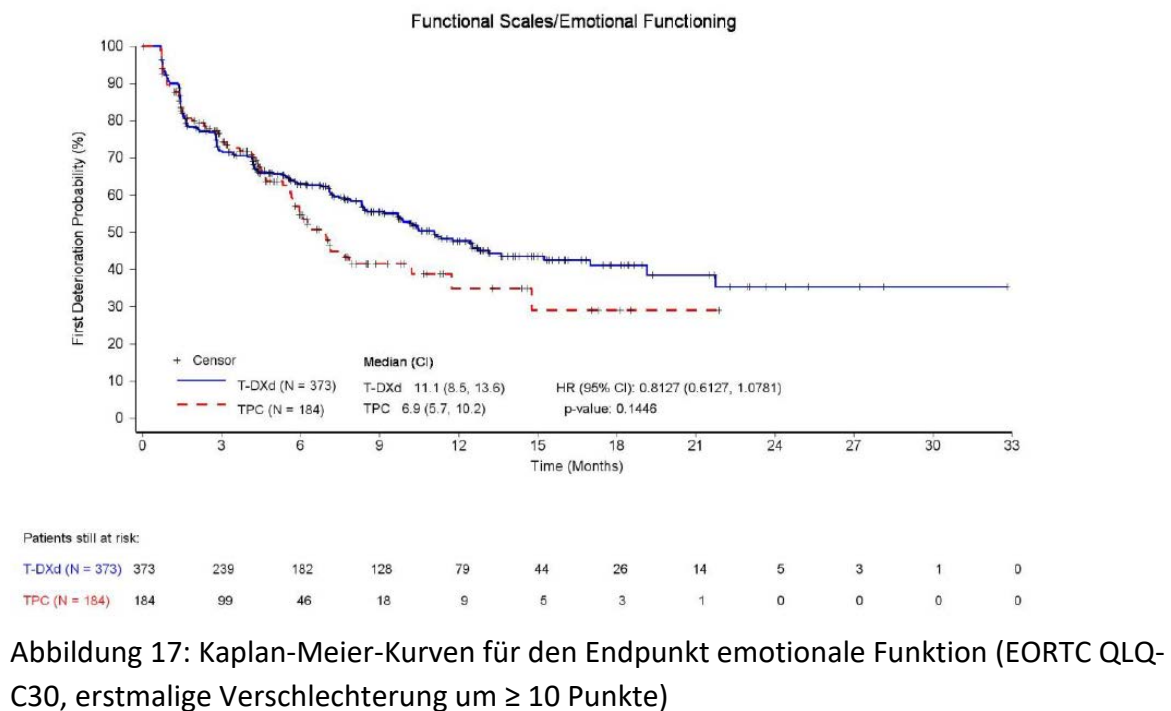
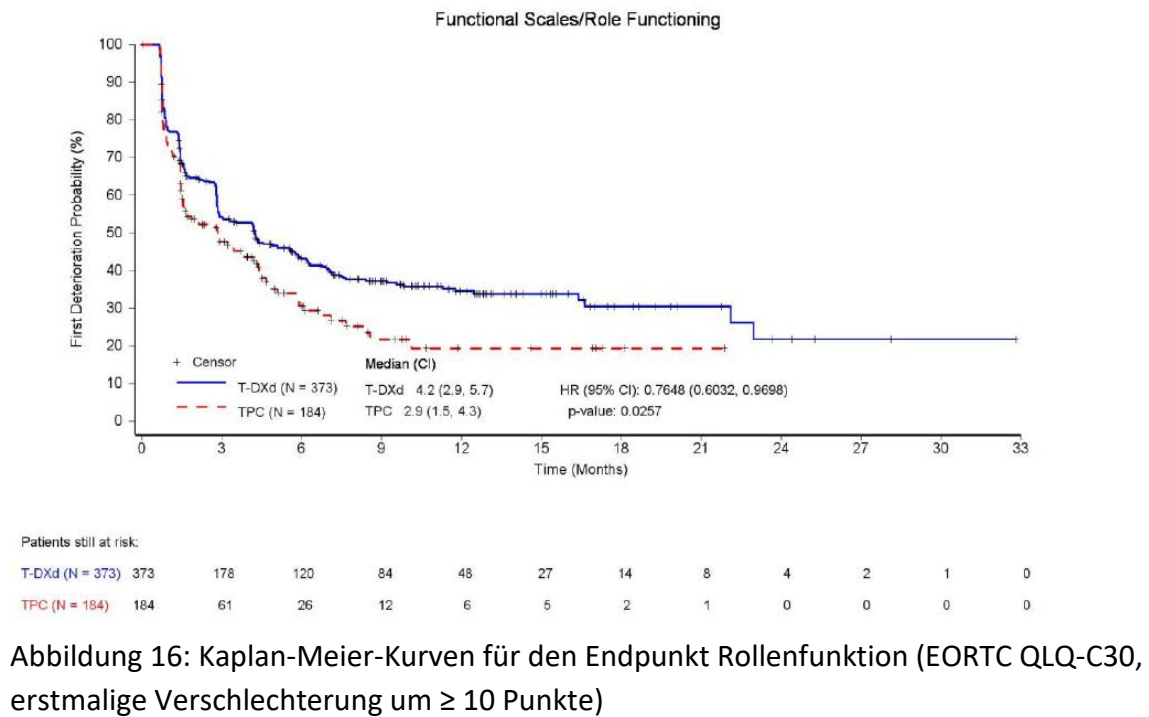
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

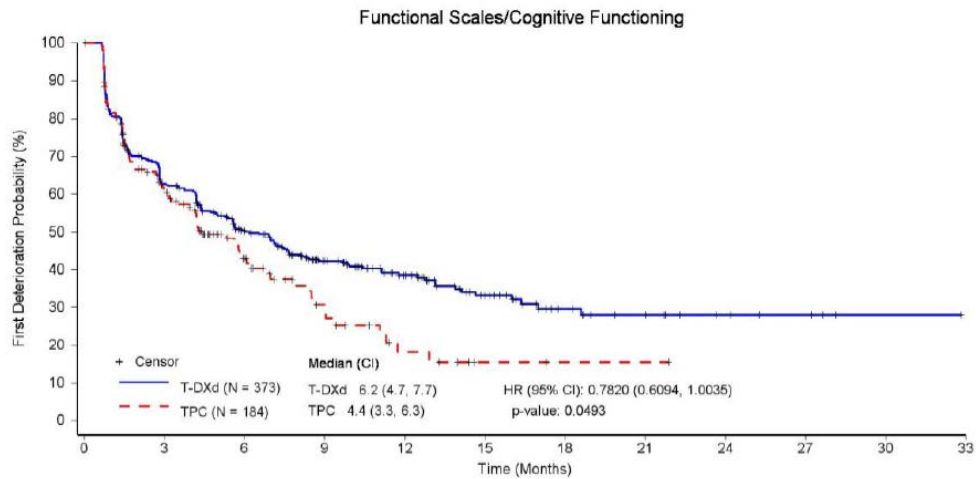


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	232	166	113	68	41	21	13	5	4	1	0
TPC (N = 184)	184	77	33	16	3	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

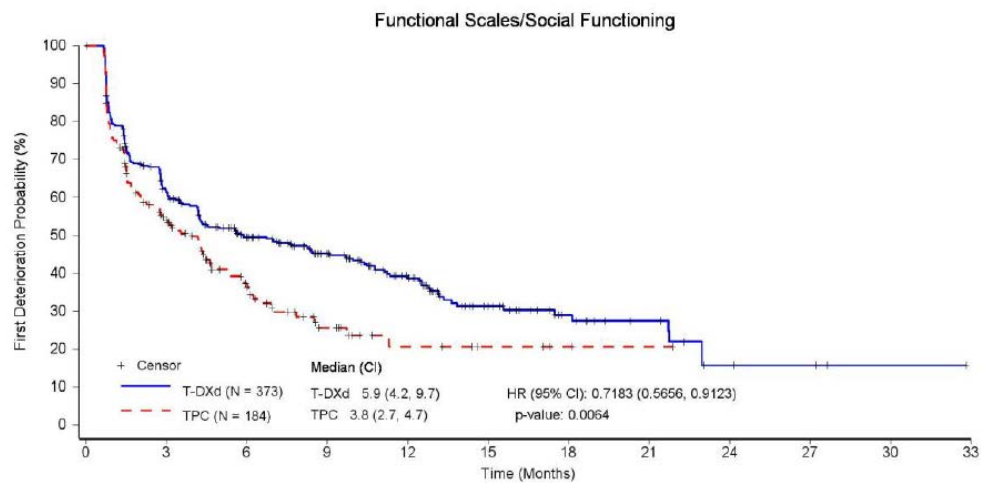




Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	205	144	95	62	35	19	11	6	4	1	0
TPC (N = 184)	184	85	37	17	7	2	1	1	0	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

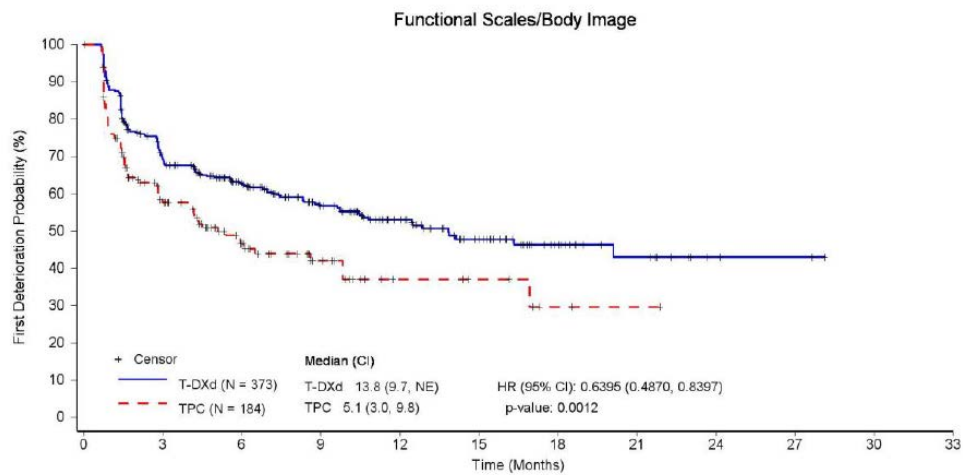


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 373)	373	203	143	105	64	33	19	11	4	3	1	0
TPC (N = 184)	184	79	38	16	7	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

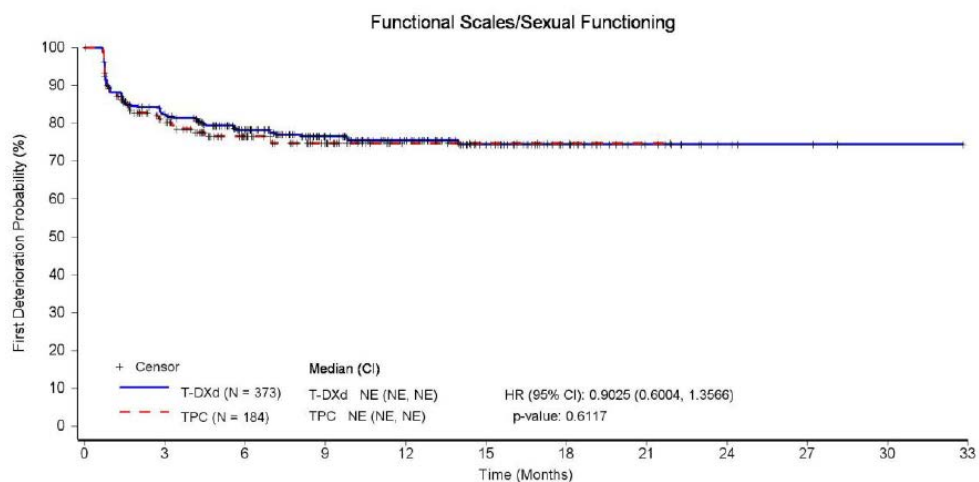
### I Anhang B.3.2 EORTC QLQ-BR23



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	222	162	115	75	44	23	13	3	2	0	0
TPC (N = 184)	184	76	39	20	8	6	2	1	0	0	0	0

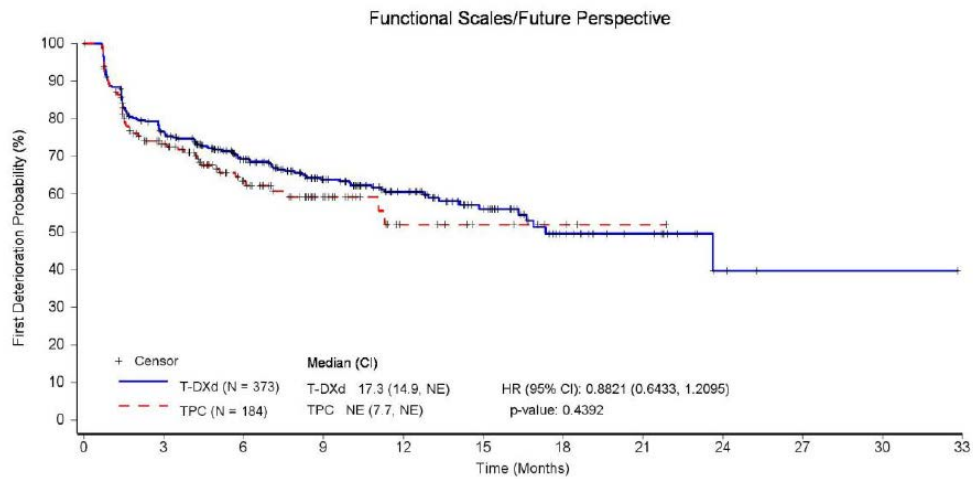
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	258	200	150	103	63	36	15	5	3	1	0
TPC (N = 184)	184	97	54	29	9	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

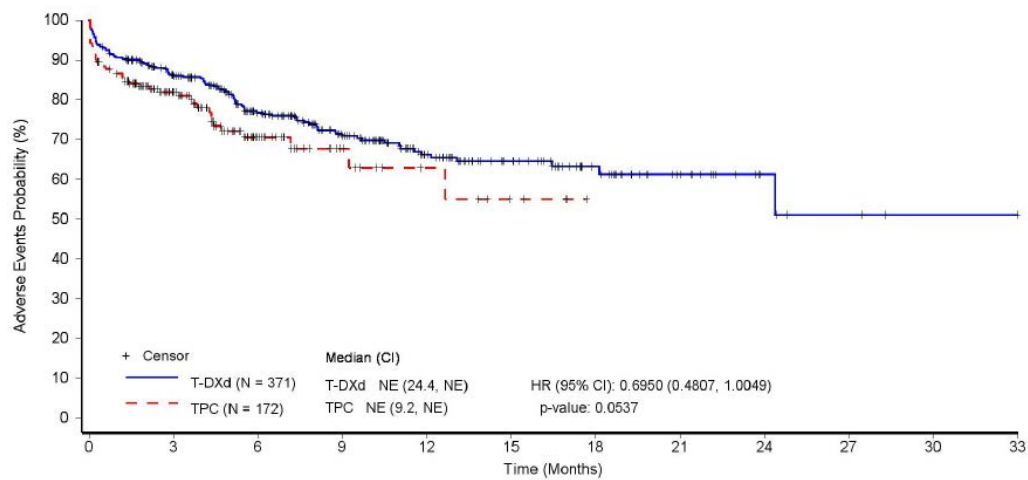


Patients still at risk:

T-DXd (N = 373)	373	251	188	134	88	52	25	15	3	1	1	0
TPC (N = 184)	184	99	54	26	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

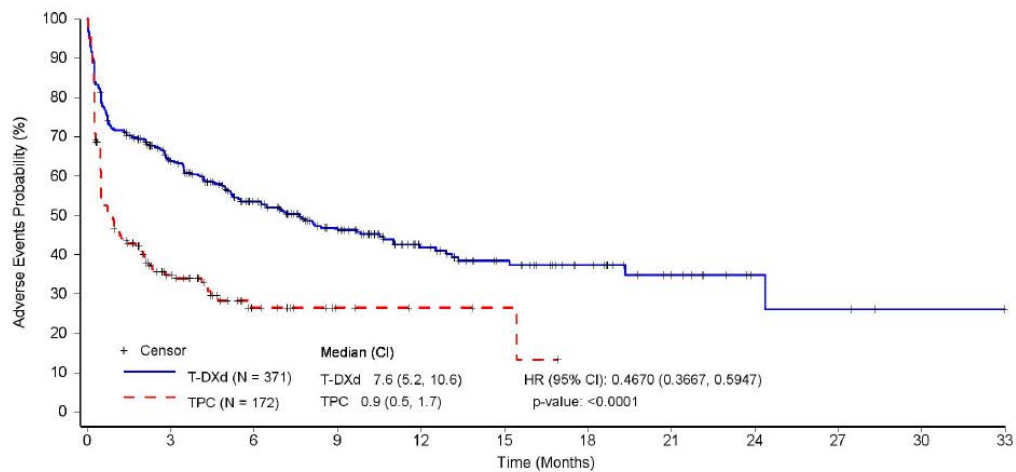
### I Anhang B.4 Nebenwirkungen



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	285	200	141	84	55	34	16	6	3	1	0
TPC (N = 172)	172	94	35	15	8	4	0	0	0	0	0	0

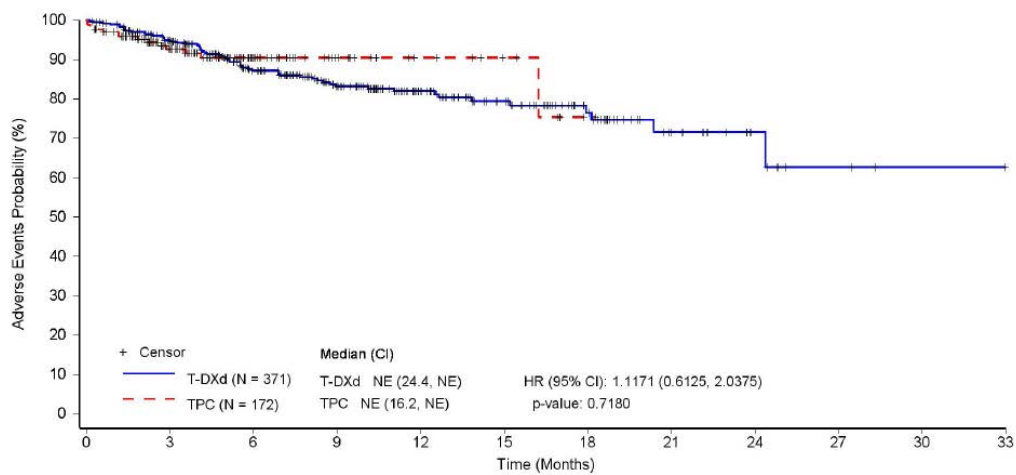
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	211	144	96	53	35	22	11	4	3	1	0
TPC (N = 172)	172	41	13	5	3	2	0	0	0	0	0	0

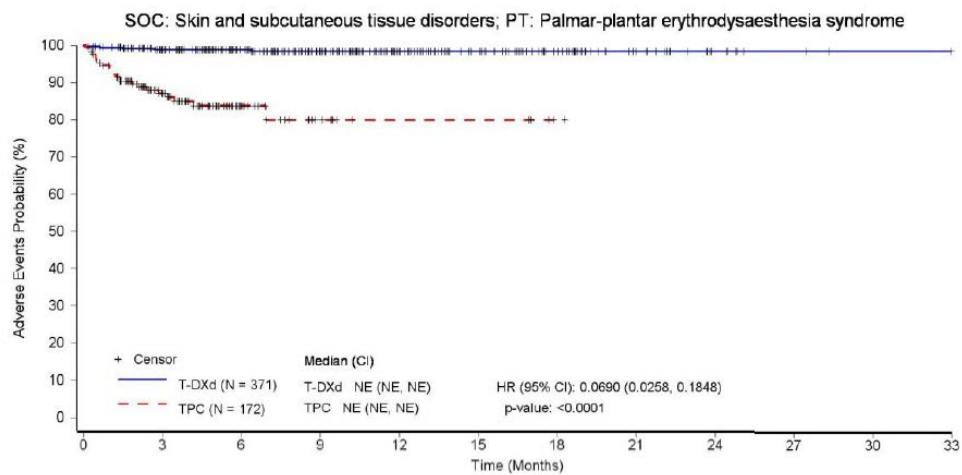
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	309	230	169	109	73	43	19	8	3	1	0
TPC (N = 172)	172	100	42	20	11	7	1	0	0	0	0	0

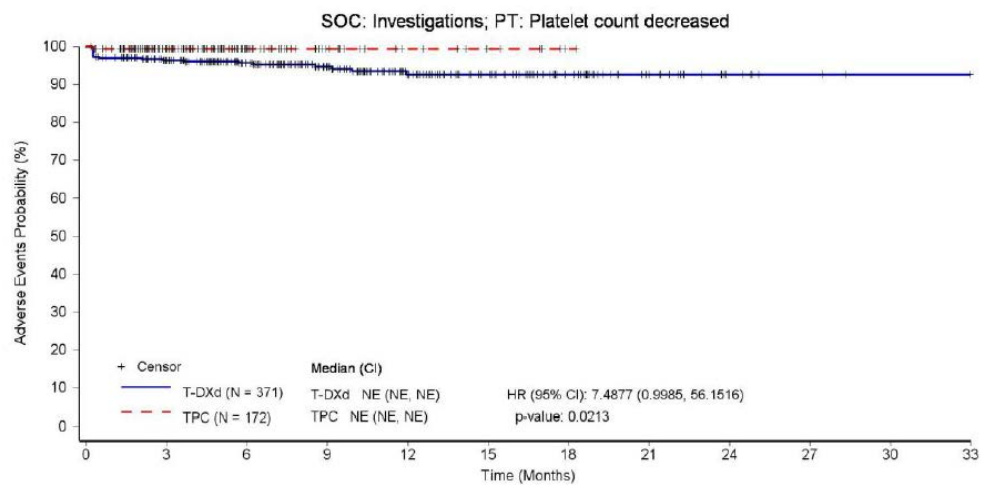
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	310	235	172	110	73	44	20	8	3	1	0
TPC (N = 172)	172	92	31	12	6	6	1	0	0	0	0	0

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)

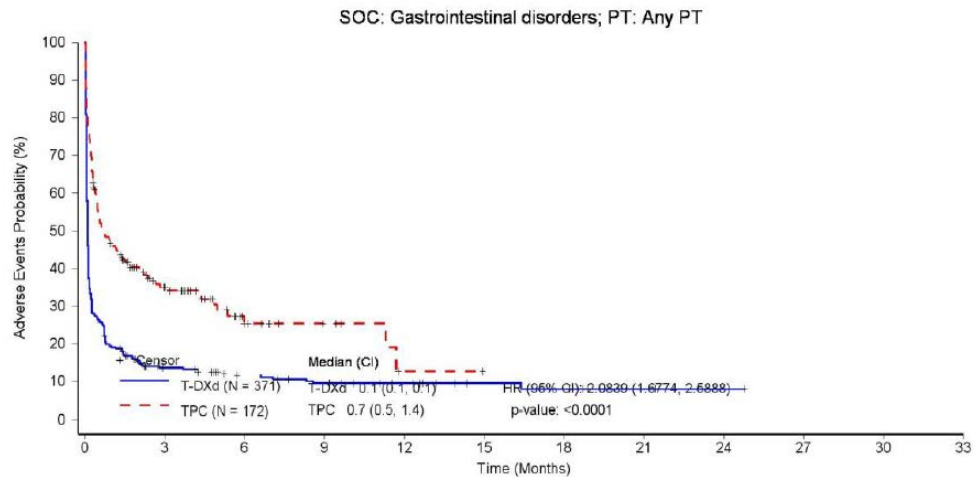


Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	303	229	169	106	70	41	19	7	3	1	0
TPC (N = 172)	172	106	44	20	11	7	1	0	0	0	0	0

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)

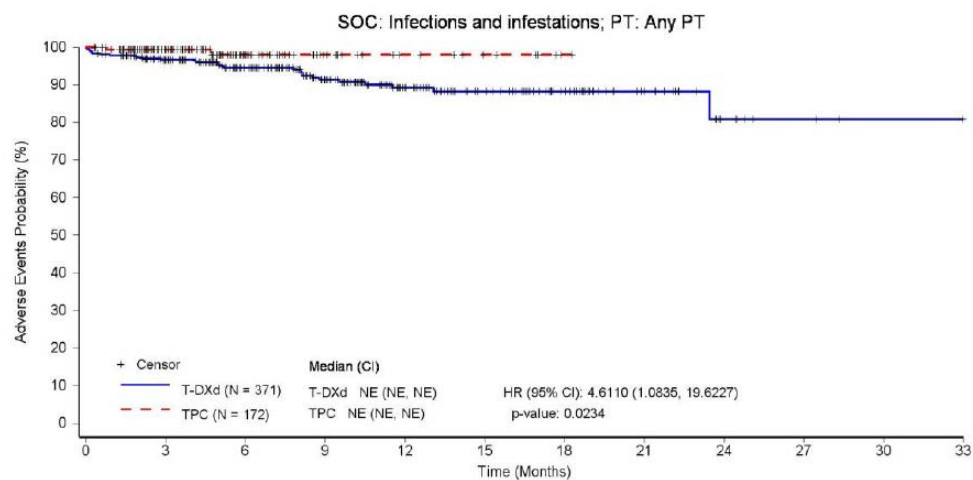




Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	37	24	18	12	6	5	2	1	0	0	0
TPC (N = 172)	172	41	12	6	1	0	0	0	0	0	0	0

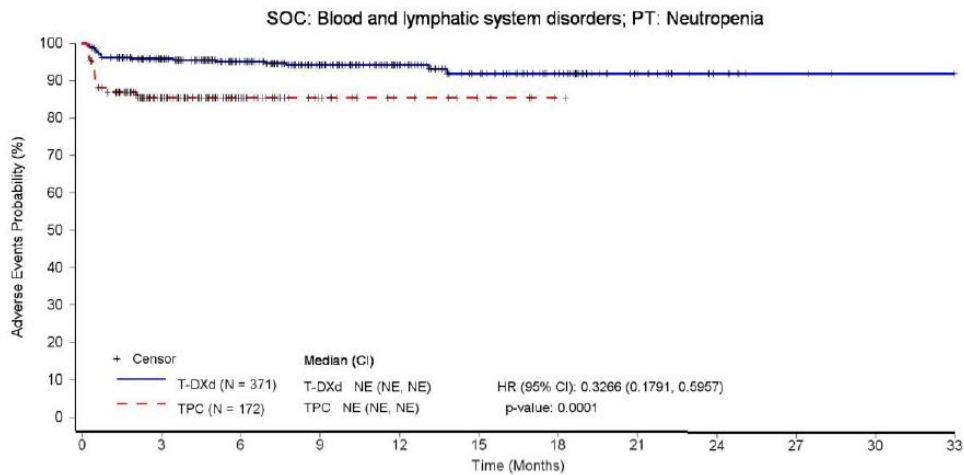
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	309	230	163	100	66	42	20	7	3	1	0
TPC (N = 172)	172	107	43	20	11	7	1	0	0	0	0	0

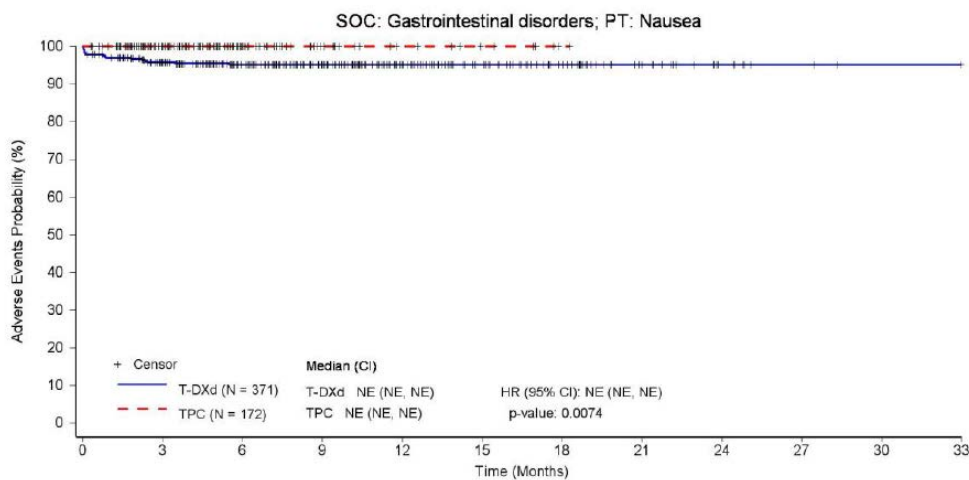
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	300	223	160	99	63	41	19	8	3	1	0
TPC (N = 172)	172	89	38	17	9	5	1	0	0	0	0	0

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs)

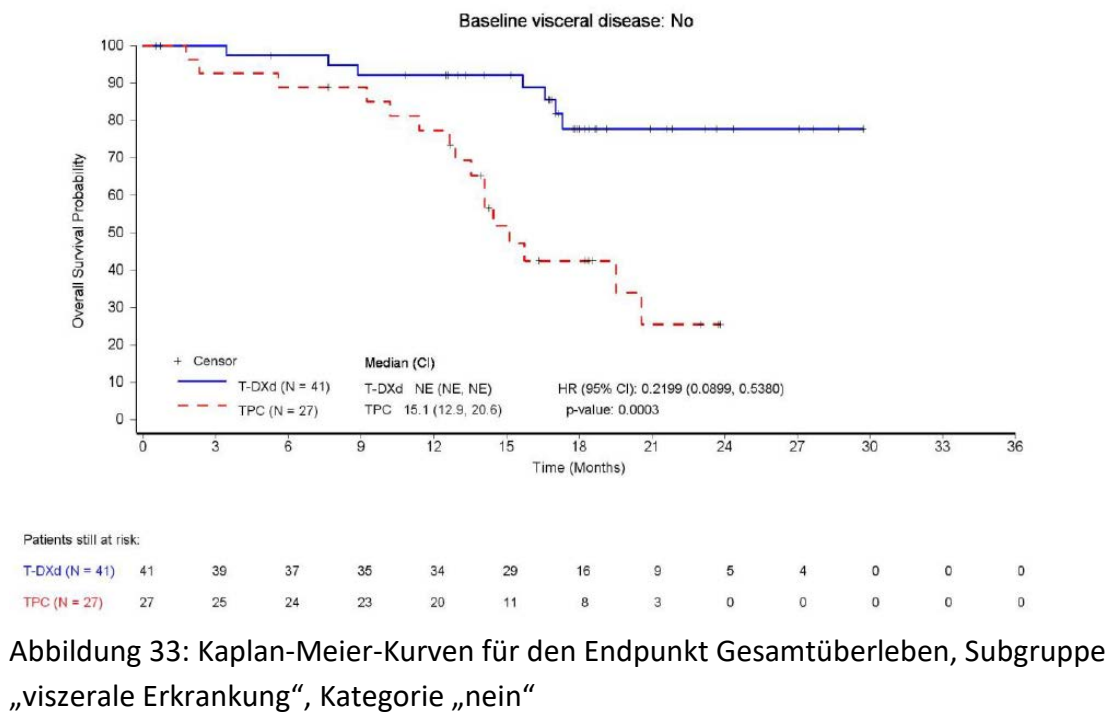
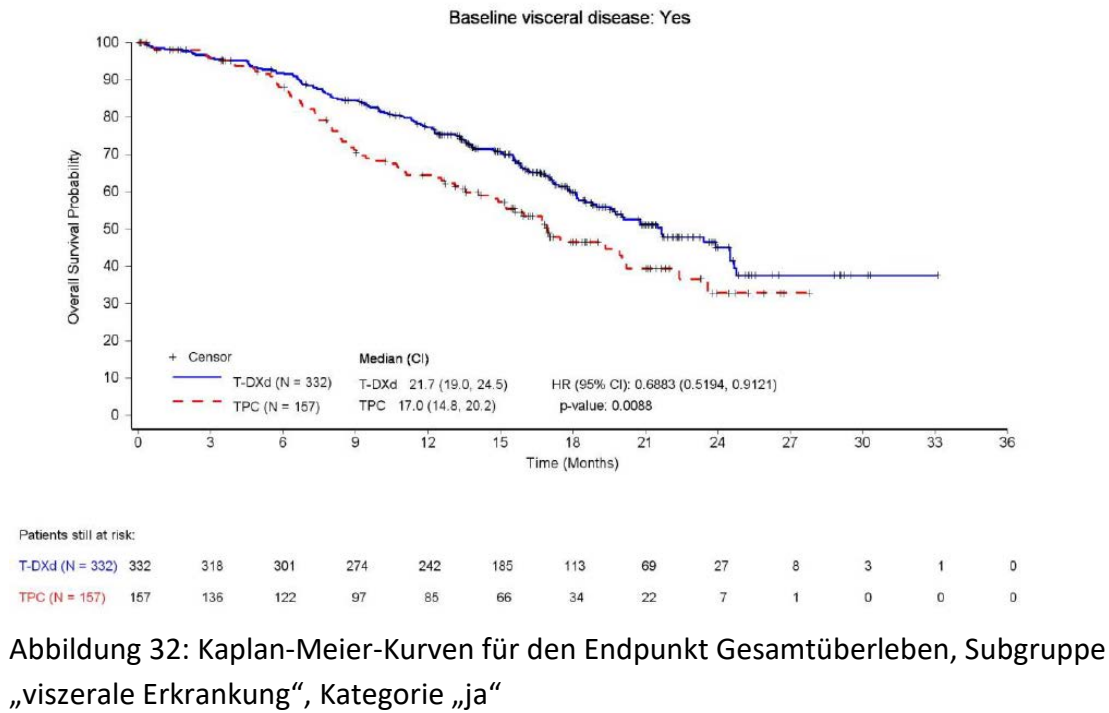


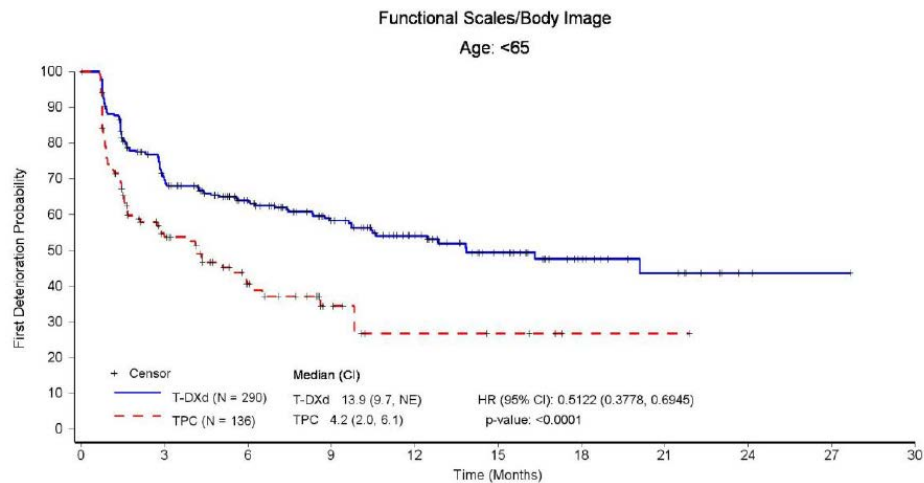
Patients still at risk:

T-DXd (N = 371)	371	299	226	166	104	67	41	19	8	3	1	0
TPC (N = 172)	172	107	44	20	11	7	1	0	0	0	0	0

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs)

## I Anhang B.5 Subgruppenanalysen

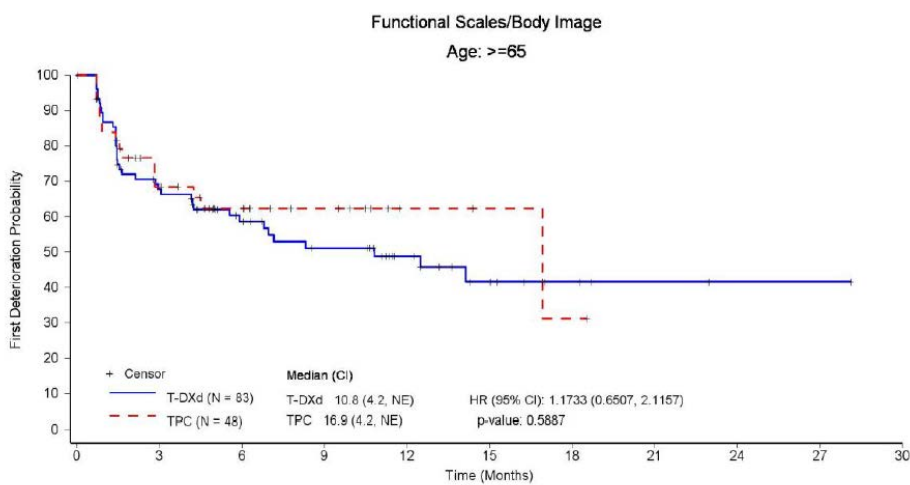




Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 290)	290	174	128	89	58	35	19	11	2	1	0
TPC (N = 136)	136	51	24	11	5	4	1	1	0	0	0

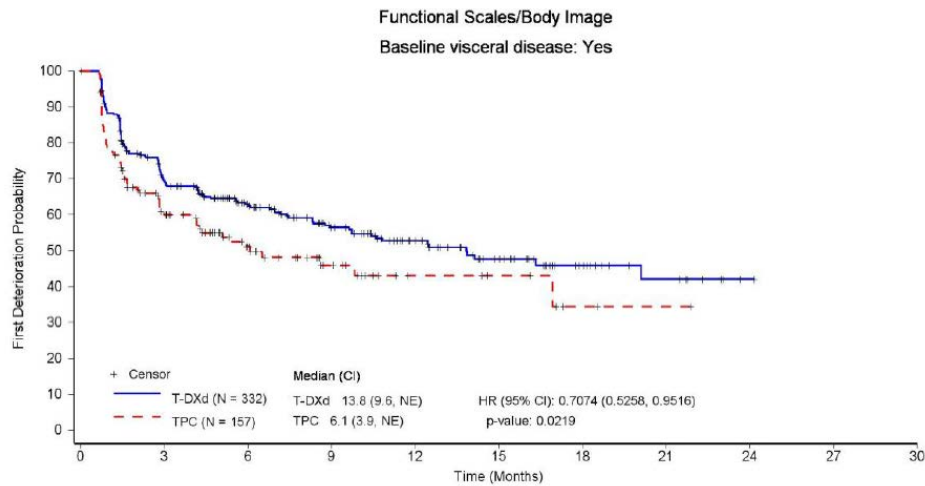
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 83)	83	48	34	26	17	9	4	2	1	1	0
TPC (N = 48)	48	25	15	9	3	2	1	0	0	0	0

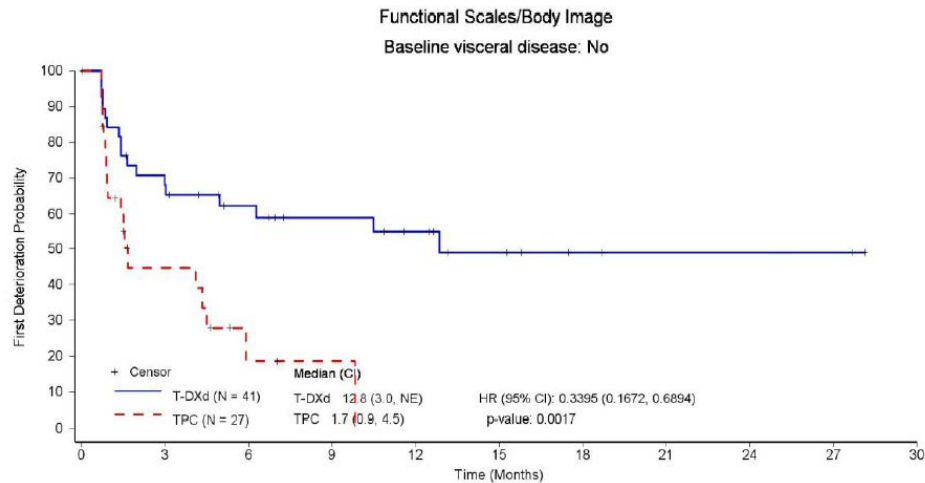
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „ $\geq 65$  Jahre“



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 332)	332	197	143	100	63	37	19	11	1	0	0
TPC (N = 157)	157	68	37	19	8	6	2	1	0	0	0

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „ja“



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 41)	41	25	19	15	12	7	4	2	2	2	0
TPC (N = 27)	27	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „nein“

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 172
<b>DESTINY-Breast04</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	369 (99,5)	169 (98,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	328 (88,4)	117 (68,0)
Übelkeit	282 (76,0)	52 (30,2)
Erbrechen	150 (40,4)	23 (13,4)
Obstipation	126 (34,0)	38 (22,1)
Diarrhö	100 (27,0)	38 (22,1)
Stomatitis	41 (11,1)	17 (9,9)
Abdominalschmerz	35 (9,4)	8 (4,7)
Dyspepsie	34 (9,2)	11 (6,4)
Schmerzen im Oberbauch	31 (8,4)	13 (7,6)
Mundtrockenheit	26 (7,0)	9 (5,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	23 (6,2)	3 (1,7)
Bauch aufgetrieben	20 (5,4)	5 (2,9)
Gastritis	10 (2,7)	1 (0,6)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 172
Untersuchungen	251 (67,7)	114 (66,3)
Aspartataminotransferase erhöht	92 (24,8)	42 (24,4)
Neutrophilenzahl vermindert	81 (21,8)	62 (36,0)
Leukozytenzahl vermindert	78 (21,0)	49 (28,5)
Alaninaminotransferase erhöht	75 (20,2)	43 (25,0)
Thrombozytenzahl vermindert	73 (19,7)	12 (7,0)
Gewicht vermindert	60 (16,2)	14 (8,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	36 (9,7)	5 (2,9)
Lymphozytenzahl vermindert	29 (7,8)	12 (7,0)
Bilirubin im Blut erhöht	26 (7,0)	7 (4,1)
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	20 (5,4)	8 (4,7)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	19 (5,1)	9 (5,2)
Ejektionsfraktion vermindert	16 (4,3)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	14 (3,8)	7 (4,1)
QT-Zeit-Verlängerung	11 (3,0)	4 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	248 (66,8)	102 (59,3)
Fatigue	110 (29,6)	50 (29,1)
Asthenie	70 (18,9)	25 (14,5)
Pyrexie	46 (12,4)	22 (12,8)
Unwohlsein	33 (8,9)	11 (6,4)
Ödem peripher	25 (6,7)	10 (5,8)
Schüttelfrost	13 (3,5)	3 (1,7)
Schleimhautentzündung	11 (3,0)	6 (3,5)
Brustschmerz (nicht kardialen Ursprungs)	10 (2,7)	6 (3,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	195 (52,6)	92 (53,5)
Alopezie	147 (39,6)	57 (33,1)
Ausschlag	24 (6,5)	9 (5,2)
Trockene Haut	16 (4,3)	4 (2,3)
Pruritus	12 (3,2)	7 (4,1)
Ausschlag makulo- papulös	10 (2,7)	4 (2,3)
Hand-Fuß-Syndrom	5 (1,3)	24 (14,0)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 172
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	188 (50,7)	63 (36,6)
Appetit vermindert	118 (31,8)	33 (19,2)
Hypokaliämie	39 (10,5)	12 (7,0)
Hypoalbuminämie	32 (8,6)	8 (4,7)
Hypokalzämie	19 (5,1)	5 (2,9)
Hyperkalzämie	12 (3,2)	1 (0,6)
Hyponatriämie	12 (3,2)	5 (2,9)
Hypomagnesiämie	10 (2,7)	6 (3,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	179 (48,2)	74 (43,0)
Anämie	139 (37,5)	45 (26,2)
Neutropenie	49 (13,2)	31 (18,0)
Thrombozytopenie	23 (6,2)	4 (2,3)
Leukopenie	13 (3,5)	7 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	155 (41,8)	50 (29,1)
Epistaxis	39 (10,5)	2 (1,2)
Dyspnoe	38 (10,2)	16 (9,3)
Husten	36 (9,7)	14 (8,1)
Pneumonitis	28 (7,5)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	23 (6,2)	1 (0,6)
Rhinorrhoe	14 (3,8)	3 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	146 (39,4)	75 (43,6)
Kopfschmerzen	54 (14,6)	11 (6,4)
Dysgeusie	37 (10,0)	16 (9,3)
Schwindel	32 (8,6)	9 (5,2)
Periphere sensorische Neuropathie	18 (4,9)	19 (11,0)
Periphere Neuropathie	13 (3,5)	16 (9,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	136 (36,7)	56 (32,6)
Arthralgie	43 (11,6)	20 (11,6)
Rückenschmerzen	34 (9,2)	10 (5,8)
Gliederschmerzen	29 (7,8)	5 (2,9)
Myalgie	22 (5,9)	16 (9,3)
Muskelkrämpfe	17 (4,3)	3 (1,7)
Knochenschmerzen	14 (3,8)	8 (4,7)



Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 172
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	127 (34,2)	36 (20,9)
Harnwegsinfekt	29 (7,8)	6 (3,5)
Infektion der oberen Atemwege	16 (4,3)	1 (0,6)
Pneumonie	15 (4,0)	3 (1,7)
Nasopharyngitis	14 (3,8)	2 (1,2)
Augenerkrankungen	60 (16,2)	21 (12,2)
Verschwommenes Sehen	13 (3,5)	5 (2,9)
Trockenes Auge	10 (2,7)	4 (2,3)
Psychiatrische Erkrankungen	47 (12,7)	16 (9,3)
Schlaflosigkeit	24 (6,5)	9 (5,2)
Angst	12 (3,2)	5 (2,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (11,9)	29 (16,9)
Sturz	13 (3,5)	2 (1,2)
Medikationsirrtum	0 (0)	11 (6,4)
Kontusion	10 (2,7)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	43 (11,6)	19 (11,0)
Hypertonie	14 (3,8)	7 (4,1)
Hypotonie	10 (2,7)	1 (0,6)
Herzkrankungen	35 (9,4)	12 (7,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (7,5)	8 (4,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (6,7)	7 (4,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (5,7)	4 (2,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20 (5,4)	4 (2,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
 b. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
 c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

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<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 172
<b>DESTINY-Breast04</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	103 (27,8)	43 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (7,8)	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (6,7)	4 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (4,9)	3 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (4,3)	3 (1,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (1,9)	11 (6,4)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel c. MedDRA-Version 24.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  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 (CTCAE Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 172
<b>DESTINY-Breast04</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>	195 (52,6)	116 (67,4)
Untersuchungen	89 (24,0)	70 (40,7)
Neutrophilenzahl vermindert	31 (8,4)	49 (28,5)
Leukozytenzahl vermindert	25 (6,7)	30 (17,4)
Thrombozytenzahl vermindert	20 (5,4)	1 (0,6)
Lymphozytenzahl vermindert	18 (4,9)	5 (2,9)
Aspartataminotransferase erhöht	12 (3,2)	8 (4,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (17,0)	37 (21,5)
Anämie	38 (10,2)	9 (5,2)
Neutropenie	21 (5,7)	24 (14,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (11,1)	9 (5,2)
Fatigue	20 (5,4)	3 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (10,5)	7 (4,1)
Übelkeit	17 (4,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (8,6)	6 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (8,4)	8 (4,7)
Hypokaliämie	10 (2,7)	2 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (5,4)	8 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (1,9)	11 (6,4)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel		
c. MedDRA-Version 24.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
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: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 172
<b>DESTINY-Breast04</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	60 (16,2)	14 (8,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	41 (11,1)	1 (0,6)
Pneumonitis	21 (5,7)	0 (0)
Interstitial lung disease	16 (4,3)	0 (0)
Dyspnoea	2 (0,5)	0 (0)
Pleural effusion	2 (0,5)	0 (0)
Pulmonary embolism	0 (0)	1 (0,6)
Investigations	6 (1,6)	0 (0)
Ejection fraction decreased	2 (0,5)	0 (0)
Blood bilirubin increased	1 (0,3)	0 (0)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0,3)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	1 (0,3)	0 (0)
Weight decreased	1 (0,3)	0 (0)
Cardiac disorders	3 (0,8)	1 (0,6)
Cardiac failure	1 (0,3)	0 (0)
Left atrial enlargement	1 (0,3)	0 (0)
Stress cardiomyopathy	1 (0,3)	0 (0)
Angina pectoris	0 (0)	1 (0,6)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0,5)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0,3)	0 (0)
Febrile neutropenia	1 (0,3)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (0,5)	3 (1,7)
Colitis ischaemic	1 (0,3)	0 (0)
Nausea	1 (0,3)	0 (0)
Vomiting	1 (0,3)	0 (0)
Abdominal pain upper	0 (0)	1 (0,6)
Colitis	0 (0)	1 (0,6)
Haemorrhoids	0 (0)	1 (0,6)
Hepatobiliary disorders	2 (0,5)	0 (0)
Hepatic failure	1 (0,3)	0 (0)
Hyperbilirubinaemia	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 172
Infections and infestations	2 (0,5)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,3)	0 (0)
Staphylococcal bacteraemia	1 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,3)	0 (0)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,3)	0 (0)
Hypokalaemia	1 (0,3)	0 (0)
Eye disorders	0 (0)	1 (0,6)
Ocular hypertension	0 (0)	1 (0,6)
Nervous system disorders	0 (0)	6 (3,5)
Neuropathy peripheral	0 (0)	1 (0,6)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	4 (2,3)
Polyneuropathy	0 (0)	1 (0,6)
Reproductive system and breast disorders	0 (0)	1 (0,6)
Breast pain	0 (0)	1 (0,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	1 (0,6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	1 (0,6)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,6)
Superior vena cava occlusion	0 (0)	1 (0,6)

a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
 b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
 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.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Enhertu® beschrieben.*

### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

*Enhertu® muss von einer Ärztin/einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin/eines Arztes angewendet werden, die/der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu® (T-DXd) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin. Enhertu® darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden.*

*Patient\*innen, die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-low Tumorstatus aufweisen, definiert durch einen Wert von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

### 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.*

### Dosisanpassungen

*Gemäß Fachinformation kann die Behandlung von Nebenwirkungen 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

*Es liegen Berichte über Fälle von ILD und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den*

*Patient\*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient\*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient\*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomografie, 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/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu<sup>®</sup> muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 der Fachinformation wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B.  $\geq 1$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu<sup>®</sup> muss bei Patient\*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient\*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### Neutropenie

*Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Enhertu<sup>®</sup> berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu<sup>®</sup> und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt, muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu<sup>®</sup> eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### Abnahme der LVEF

*Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der LVEF beobachtet. Vor Beginn der Enhertu<sup>®</sup>-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA- [multigated Akquisition]- Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu<sup>®</sup> dauerhaft abzusetzen. Enhertu<sup>®</sup> muss bei Patient\*innen mit symptomatischer kongestiver*

*Herzinsuffizienz dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### Embryofetale Toxizität

*Enhertu® kann Schäden bei Föten 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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

*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. Gebärfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche 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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

#### Patient\*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

*Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient\*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patient\*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Enhertu® bei Patient\*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).*

#### **Informationen zum Risikomanagement-Plan (RMP)**

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu® in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt\*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient\*innen/Betreuer\*innen, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu® verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird: Leitfaden für Ärzt\*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt\*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern.“*



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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.17
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.22

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
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)
HR	Hormonrezeptor
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
nab	albumingebundene Nanopartikel-Formulierung
PEG	Polyethylenglycol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
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 Brustkrebs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low-Brustkrebs angewendet, 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.

Auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem Brustkrebs die endokrinen Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation ausgeschöpft sind. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine taxan- und / oder anthrazyklinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Auch wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

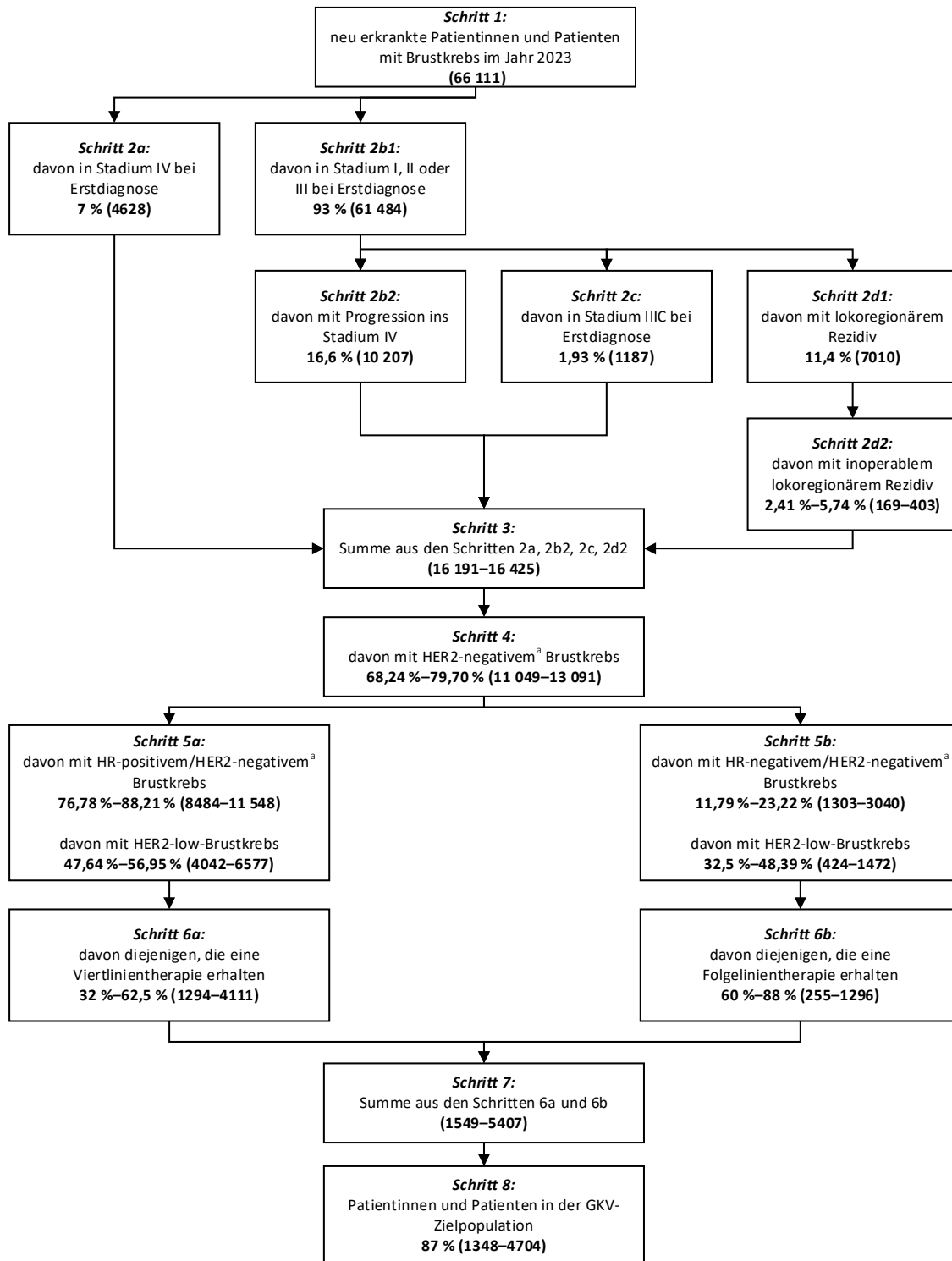
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt den inoperablen oder metastasierten Brustkrebs als eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Laut pU besteht ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil. Dies begründet er insbesondere mit chemotherapieassoziierten Toxizitäten sowie aus seiner Sicht begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit sehr kurzem progressionsfreiem Überleben und in der Regel keiner relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.

## **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. klassische Einteilung: umfasst sowohl HER2-negativ als auch HER2-low

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;

HR: Hormonrezeptor; 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 Brustkrebs im Jahr 2023**

Um die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs in Deutschland zu schätzen, zieht der pU zunächst 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 für das Jahr 2022 eine prognostizierte Anzahl von 66 800 (Frauen) und 770 (Männer) Neuerkrankungen und summiert beide Anzahlen (67 570 Patientinnen und Patienten).

Anschließend stellt der pU Daten einer Auswertung des ZfKD mit Datenstand 13.09.2022 zur Inzidenz des Brustkrebs in Deutschland bei Frauen und Männern in den Jahren von 2015 bis 2019 [3] dar. Da der Auswertung des ZfKD lediglich die Inzidenz des Brustkrebses bis zum Jahr 2019 zu entnehmen ist, prognostiziert der pU die Inzidenzen für die Jahre 2020 bis 2023 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 vorherigen Absatz). Als Startwert legt der pU den letzten verfügbaren Wert der Auswertung des ZfKD für das Jahr 2019 zugrunde, wobei er die Fallzahlen für Frauen und Männer summiert (72 135 auf Basis von [3]). Der pU berechnet eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von  $-2,16\%$ . Er wendet sie auf die Inzidenz (72 135) aus dem Jahr 2019 aus der Auswertung des ZfKD an und prognostiziert auf Basis dessen die Inzidenz für das Jahr 2020. Für die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2023 wendet der pU die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate jeweils auf die entsprechende Inzidenz des Vorjahres an. Für das Jahr 2023 weist der pU somit eine Anzahl von 66 111 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs aus.

### **Schritt 2a: von Schritt 1 diejenigen mit Brustkrebs im Stadium IV bei Erstdiagnose**

Der pU operationalisiert den metastasierten Brustkrebs 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 Brustkrebs im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Anteilswert von 7 %.

### **Schritte 2b1 und 2b2: von Schritt 1 diejenigen mit Brustkrebs im Stadium I, II oder III bei Erstdiagnose mit Progression ins Stadium IV**

Der pU bildet zunächst 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. Diesen Anteil überträgt er in Schritt 2b1 auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1.

Anschließend zieht der pU in Schritt 2b2 eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zum Überleben von 58 903 Frauen mit Brustkrebs basierend auf den Diagnosejahrgängen von 1998 bis 2020 heran [4] und entnimmt der Quelle eine kumulative Inzidenz der Metastasierung über einen Zeitraum von 10 Jahren (16,6 %) bei denjenigen Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Metastasierung aufwiesen, und multipliziert diese mit dem Ergebnis aus Schritt 2b1 (siehe vorheriger Absatz).

### **Schritt 2c: von Schritt 2b1 diejenigen mit Brustkrebs im Stadium IIIC bei Erstdiagnose**

Der pU operationalisiert den inoperablen Brustkrebs als Stadium IIIC gemäß der Klassifikation der UICC.

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Brustkrebs 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 [5] und berechnet auf Basis der Quelle einen Anteilswert von 1,93 %. Für die Ermittlung des Anteilswerts setzt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs mit bekanntem Stadium IIIC (47) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs mit bekannten Stadien IA bis IIIC (2441). Den Anteilswert überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2b1.

### **Schritte 2d1 und 2d2: von Schritt 2b1 diejenigen mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv**

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Stadium I, II oder III ein lokoregionäres Rezidiv erleiden, zieht der pU zunächst die summierten Inzidenzen für Männer und Frauen mit Brustkrebs für das Jahr 2023 heran (siehe Schritt 2b1). Weiterhin zieht der pU erneut die Auswertung des TRM heran [4] und entnimmt der Quelle Angaben zu kumulativen Inzidenzen des Lokalrezidivs (8,2 %) bzw. des Lymphknotenrezidivs (3,2 %) bei denjenigen Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch kein Rezidiv aufwiesen. Beide Rezidivformen wurden zu lokoregionären Rezidiven zusammengefasst. Auf Basis dieser Angaben berechnet der pU einen Anteilswert von 11,4 % für die Progression zu einem lokoregionären Rezidiv für einen Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose und multipliziert den Anteilswert in Schritt 2d1 mit dem Ergebnis aus Schritt 2b1.

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren lokoregionäres Rezidiv inoperabel ist, weist der pU in Schritt 2d2 eine Spanne von 2,41 % bis 5,74 % 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 italienischen Studie [7] heran. In der Studie wurden 2544 Patientinnen, die zwischen 1970 und 1989 einer brusterhaltenden Operation plus Strahlentherapie unterzogen wurden, für eine mediane Follow-up-Periode von 134 Monaten beobachtet. Bei 209 Patientinnen traten Tumorrezidive in der Brust unter Ausschluss anderer Metastasen auf. Von diesen Patientinnen wurden 12 als inoperabel eingestuft.

Die von ihm ermittelten Anteilswerte multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 2d1.

### **Schritt 3: Summe aus den Schritten 2a, 2b2, 2c und 2d2**

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a, 2b2, 2c sowie 2d2 und weist eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus, die einen inoperablen oder metastasierten Brustkrebs aufweisen.

### **Schritt 4: von Schritt 3 diejenigen mit HER2-negativem<sup>1</sup> Brustkrebs**

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-negativen<sup>1</sup> Rezeptorstatus aufweisen, zieht der pU zunächst Publikationen heran, in denen Anteilswerte zu HER2-positivem Rezeptorstatus dargestellt werden. Die untere Grenze des Anteilswerts entnimmt der pU einer Publikation von Gampenrieder et al. [8] zu einer Auswertung des multizentrischen österreichischen metastasierten Brustkrebsregisters der Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie (AGMT). Im Register waren 1729 Patientinnen und Patienten mit auswertbaren Daten zum Stand 15.11.2020 eingeschlossen, bei denen zwischen November 2000 und August 2020 ein metastasierter Brustkrebs diagnostiziert wurde. Von diesen Patientinnen und Patienten wurde bei 351 (20,3 %) ein HER2-positiver Rezeptorstatus festgestellt. Zur Bestimmung der oberen Grenze des Anteils der Patientinnen und Patienten, deren Brustkrebs HER2-positiv ist, zieht der pU Ergebnisse einer prospektiven deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) von Fietz et al. [9] heran. Die Publikation enthält Angaben zu 1395 palliativ behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die im Zeitraum der Jahre 2007 bis 2015 im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Von diesen Patientinnen wiesen 443 (31,76 %) einen HER2-positiven Rezeptorstatus auf.

Anschließend bildet der pU die Differenz aus 100 % und den oben genannten Anteilswerten für einen HER2-positiven Rezeptorstatus (31,76 % bzw. 20,3 %) und bestimmt so die Spanne des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem<sup>1</sup> Brustkrebs (68,24 % bis 79,70 %). Diese Spanne multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

---

<sup>1</sup> klassische Einteilung: umfasst sowohl HER2-negativ als auch HER2-low

### **Schritt 5a: von Schritt 4 diejenigen mit HR-positivem/HER2-low-Brustkrebs**

Zunächst bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Rezeptorstatus. Dazu zieht der pU für die untere Grenze erneut die Publikation von Gampenrieder et al. [8] (siehe Schritt 4) heran und beschreibt, dass von 1378 Patientinnen und Patienten mit einem HER2-negativen<sup>1</sup> Rezeptorstatus 1058 (76,78 %) einen HR-positiven Rezeptorstatus aufwiesen. Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Hartkopf et al. [10] heran, in der Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register dargestellt werden. In das multizentrische Register werden Patientinnen in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapiesituation oder mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs unabhängig von der Therapielinie aufgenommen. Im Zeitraum von Juli 2014 bis März 2017 wurden insgesamt 1401 Patientinnen mit für die Auswertung ausreichenden Daten eingeschlossen. Von ihnen waren 1086 Patientinnen HER2-negativ<sup>1</sup>, und von diesen wiederum wiesen 958 (88,21 %) einen HR-positiven Rezeptorstatus auf. Der pU bildet aus beiden Anteilswerten eine Spanne und überträgt diese auf die Patientenzahl aus Schritt 4.

Anschließend bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem/HER2-low-Rezeptorstatus. Dazu zieht der pU für die untere Grenze erneut die Publikation von Gampenrieder et al. [8] heran und beschreibt, dass von den 1058 Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven/HER2-negativen<sup>1</sup> Rezeptorstatus bei 504 (47,64 %) der Rezeptorstatus HER2-low war. Die obere Grenze entnimmt der pU einer weiteren Auswertung des TRM nach Immunhistochemie(IHC)-Status zu Brustkrebs-erkrankungen, die von 1998 bis 2020 im Einzugsgebiet des TRM aufgetreten sind [11]. Der Auswertung ist zu entnehmen, dass von 50 389 (eigene Berechnung) HR-positiven Fällen, die zusätzlich einen IHC-Wert von 0 bis 2 aufwiesen, bei 28 695 (eigene Berechnung; 56,95 %) ein IHC-Wert von 1 oder 2 vorlag. Der pU bildet aus beiden Anteilswerten eine Spanne und überträgt diese auf das Ergebnis aus dem vorherigen Absatz.

### **Schritt 5b: von Schritt 4 diejenigen mit HR-negativem/HER2-low-Brustkrebs**

Die Berechnungen des pU zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HR-negativem Rezeptorstatus basieren auf den in Schritt 5a beschriebenen Quellen [8,10,11]. Der pU bildet dazu zunächst die Differenz aus 100 % und der Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Rezeptorstatus (siehe Schritt 5a, 1. Absatz) und weist somit einen Anteil von 11,79 % bis 23,22 % für Patientinnen und Patienten mit HR-negativem Rezeptorstatus aus. Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 4.

Die Berechnungen des pU zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HR-negativem/HER2-low-Rezeptorstatus erfolgt analog zu seinem Vorgehen aus Schritt 5a. Demzufolge zieht der pU für die untere Grenze die Publikation von Gampenrieder et al. [8] heran und beschreibt, dass bei 104 (32,5 %) der 320 Patientinnen und Patienten mit einem HR-negativen/HER2-negativen<sup>1</sup> Rezeptorstatus der Rezeptorstatus HER2-low ist. Für die

obere Grenze entnimmt der pU der Auswertung des TRM nach IHC-Status [11], dass von 5799 HR-negativen Fällen, die zusätzlich einen IHC-Wert von 0 bis 2 aufwiesen, bei 2806 (48,39 %) ein IHC-Wert von 1 oder 2 vorlag. Der pU bildet aus beiden Anteilswerten eine Spanne und überträgt diese auf das Ergebnis aus dem vorherigen Absatz.

#### **Schritt 6a: von Schritt 5a diejenigen, die eine Viertlinientherapie erhalten**

Laut pU erhalten Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem Brustkrebs zunächst in der Erst- und Zweitlinientherapie eine endokrinbasierte Therapie, gefolgt von – in der Regel in der 3. Linie – einer Chemotherapie, wenn die Patientinnen und Patienten endokrin austherapiert sind. Da laut Anwendungsgebiet bereits eine Chemotherapie erfolgt sein muss, befinden sich dem pU zufolge die zugehörigen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Rezeptorstatus mindestens in der Viertlinientherapie. Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinientherapie erhalten, verweist der pU erneut auf die Auswertung des TMK von Fietz et al. [9] (siehe Schritt 4) und entnimmt dieser einen Anteil von 32 % für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem<sup>1</sup> metastasiertem Brustkrebs, deren Viertlinientherapie bekannt war und die in der Viertlinie eine Chemotherapie oder endokrine Therapie erhalten haben. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für die untere Grenze. Zudem liest der pU aus der Publikation grafisch ab, dass weitere 30,5 % der Patientinnen in der Viertlinie nicht mehr nachverfolgbar waren oder für sie eine Viertlinientherapie potenziell infrage kam. Für die obere Grenze addiert der pU diesen Anteilswert zu demjenigen der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 62,5 % an. Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 5a.

#### **Schritt 6b: von Schritt 5b diejenigen, die eine Folgetherapie erhalten**

Laut pU erhalten Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-negativem Brustkrebs bereits in der Erstlinientherapie eine Chemotherapie. Da laut Anwendungsgebiet bereits eine Chemotherapie erfolgt sein muss, befinden sich dem pU zufolge die zugehörigen Patientinnen und Patienten mit HR-negativem Rezeptorstatus mindestens in der Zweitlinientherapie. Für die untere Grenze des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie nach der Erstlinientherapie erhalten, greift der pU erneut auf die Publikation von Fietz et al. [9] (siehe Schritt 4) zurück und entnimmt ihr einen Anteil von 60 % für Patientinnen mit HR-negativem/HER2-negativem<sup>1</sup> metastasiertem Brustkrebs, deren Zweitlinientherapie bekannt war und aus einer Chemotherapie bestand. Für die obere Grenze verweist der pU auf eine Auswertung von Nuzzolese und Montemurro aus dem Jahr 2020 [12], in der Daten aus 3 internationalen klinischen Studien zu Patientinnen und ggf. Patienten dargestellt sind, die einen HR-negativen/HER2-negativen<sup>1</sup> Rezeptorstatus aufweisen. Zur Studie CBCSG006 entnimmt der pU den höchsten Anteilswert für den Erhalt einer Therapie nach Studienende (88 % im Arm Paclitaxel + Gemcitabin). Der pU bildet aus beiden Anteilswerten eine Spanne und überträgt diese auf die Patientenzahl aus Schritt 5b.

### **Schritt 7: Summe aus den Schritten 6a und 6b**

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 6a und 6b.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87 % [13,14] ermittelt der pU eine Anzahl von 1348 bis 4704 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

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

#### **Zu den Schritten 2a, 2b1 und 2c: Stadienverteilung bei Erstdiagnose**

Die vom pU herangezogenen Quellen [2,5] 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. [15]) in höherem Maße Rechnung getragen werden können.

Zusätzlich ist der inoperable Brustkrebs nicht zwingend mit dem Stadium IIIC gleichzusetzen. Beispielsweise ist nicht ausgeschlossen, dass auch ein Teil der Patientinnen und Patienten in einem früheren Stadium einen inoperablen Brustkrebs aufweist.

#### **Zu den Schritten 2b2 und 2d1: Patientinnen und Patienten mit Progression zu lokoregionärem Rezidiv oder ins Stadium IV**

In der vom pU für diese Schritte herangezogenen Quelle [4] wird auf eine mögliche Unterschätzung aufgrund von Untererfassung hingewiesen. Zusätzlich basieren die Daten teilweise auf älteren Diagnosejahrgängen (seit 1998 [4]) und können somit eine eingeschränkte Aktualität aufweisen. Darüber hinaus fehlen in der Herleitung des pU Patientinnen und Patienten, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und die bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufwiesen.

Weiterhin betrachtet der pU Patientinnen und Patienten, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem lokoregionären Rezidiv erleiden. Laut Anwendungsgebiet kommen allerdings u. a. nur Patientinnen und Patienten infrage, bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

### **Zu Schritt 2d2: Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv**

In diesem Schritt führen die folgenden Aspekte zu Unsicherheiten: Bei den vom pU herangezogenen Studien [6,7] werden ausschließlich Rezidive bei Patientinnen nach 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 [16] 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. Zudem wurden die Patientinnen ausschließlich in 1 US-amerikanischen Zentrum bis zum Jahr 1999 bzw. in Italien bis zum Jahr 1989 behandelt. Daher lassen sich diese Anteile nicht ohne Weiteres auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragen. Darüber hinaus ist unklar, weshalb der pU für die obere Grenze den Anteilswert 5,74 % auf Basis der Studie von Salvadori et al. [7] heranzieht, da der pU beispielsweise in einem früheren Verfahren auf Basis einer anderen Quelle [17] 18,57 % angegeben [18] hat.

### **Zu den Schritten 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Brustkrebs**

Es ist unklar, inwiefern die Anteilswerte, die der pU ermittelt, übertragbar auf Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 sind, da die zugrunde liegende Population in der Studie von Hartkopf et al. [10] nicht auf Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschränkt ist.

Weiterhin besteht Unsicherheit bei den vom pU herangezogenen Anteilswerten für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-low-Brustkrebs aus der Quelle Gampenrieder et al. [8]. Wie von den Autoren selbst angemerkt, wurde bei der Feststellung des Rezeptorstatus kein zentraler HER2-Diagnostest durchgeführt. Dies könne vor dem Hintergrund von Variabilität zwischen Pathologen einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Außerdem haben sich die diagnostische Technik und Interpretation im Laufe der Zeit leicht verändert. Daher ist unklar, ob der Brustkrebs eines Teils der Patientinnen und Patienten bei Einsatz eines In-vitro-Diagnostik-Medizinprodukts mit CE-Kennzeichnung oder eines alternativen validierten Tests [1] abweichend klassifiziert worden wäre.

Zudem entnimmt der pU für die obere Grenze der Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Brustkrebs Angaben aus einer Auswertung des TRM nach Immunhistochemie(IHC)-Status zu Brustkrebserkrankungen [11]. Dabei wird ein HER2-low-Brustkrebs mittels des IHC-Status 1 und 2 klassifiziert, das Kriterium In-situ-Hybridisierung(ISH)-negativ bleibt dabei unberücksichtigt.

### **Zu den Schritten 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinien- (Schritt 6a) bzw. Folgetherapie (Schritt 6b) erhalten**

Die Annahme des pU, dass sich Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Rezeptorstatus in aller Regel in der Viertlinientherapie befinden, ist gemäß aktuellen Leitlinien (beispielsweise [16]) größtenteils nachvollziehbar. Allerdings können laut Anwendungsgebiet [1] grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten in anderen Therapielinien für eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen, sofern sie bereits eine Chemotherapie erhalten haben.

Die vom pU im Schritt 6a veranschlagten Anteilswerte basierend auf den Angaben von Fietz et al. [9] tragen zur Unsicherheit bei, da dieser Quelle Anteilswerte für eine Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapielinie zu entnehmen sind, die nicht der Annahme des pU (Chemotherapie regelhaft ab der Drittlinientherapie) entsprechen. Beispielsweise haben 64 % der Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem<sup>1</sup> Rezeptorstatus bereits in der Erstlinie eine Chemotherapie erhalten [9].

#### **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 in eine Subgruppe mit viszeraler Erkrankung und in eine Subgruppe ohne viszerale Erkrankung unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

#### **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 jeweiligen durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate bis zum Jahr 2028. Dabei bezieht er sich bei der Inzidenz auf die Jahre 2019 und 2022 und für die 5-Jahres-Prävalenz auf die Jahre 2015 und 2019. Insgesamt erwartet der pU auf dieser Basis 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	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene 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, davon	1348–4704 <sup>a</sup>	Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufgewiesen hat,</li> <li>▪ Einschluss von Patientinnen und Patienten, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem lokoregionären Rezidiv erleiden, statt einer Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie und</li> <li>▪ unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten zum Erhalt einer Chemotherapie auf die aktuelle Versorgungssituation.</li> </ul>
	Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung	k. A.	Zu den Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.
	Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung	k. A.	
<p>a. Angabe des pU                      GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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:

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt)

Zur Herleitung der Kosten liefert der pU Angaben zu Trastuzumab-Deruxtecan, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin (intravenös), Sacituzumab Govitecan sowie

- zu den Anthrazyklinen (jeweils in Monotherapie) Doxorubicin (nicht Polyethylenglycol[PEG]-liposomale sowie PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin sowie
- zu den Taxanen (jeweils in Monotherapie) Docetaxel und Paclitaxel (inkl. Paclitaxel als albumingebundene Nanopartikel-Formulierung [nab]).

Der pU liefert ausschließlich Kostenangaben zu Monotherapien. Er gibt korrekt an, dass prinzipiell auch Kombinationstherapien zum Einsatz kommen können. So sind zusätzlich Kombinationstherapien möglich, die laut Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) [19] bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten. Darüber hinaus wird sowohl in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) [16] als auch von der DGHO [19] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikationen macht der pU keine Angaben.

Vinorelbin ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Weichkapseln
- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenös)

Für Vinorelbin (Weichkapseln) liefert der pU keine Angaben. Dies ist nachvollziehbar, da diese Darreichungsform unwirtschaftlicher ist als die intravenöse Darreichungsform.

Die vom pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) dargestellten Angaben zu Trastuzumab-Deruxtecan sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Sacituzumab Govitecan, da dieser Wirkstoff nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen von Trastuzumab-Deruxtecan, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, Docetaxel, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) und Paclitaxel keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist [1,20-26], wird dafür 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.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [1,20-28].

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch der in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [1,20-28]. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, legt der pU die DuBois-Formel sowie die durchschnittlichen Körpermaße für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,9 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Erstergebnisse) [29] zugrunde.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt noch 1,77 €. Der pU veranschlagt stattdessen 2,00 €. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vom pU angegebenen Kosten stimmen mit dem letztgenannten Stand der Lauer-Taxe überein. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Die vom pU dargestellten Kosten von Capecitabin sind überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt.
- Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen.
- Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 160 mg und 1-mal 20 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch

unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 80 mg und 1-mal 20 mg) ist.

- Für Paclitaxel (nicht nab-Formulierung) stehen zum 01.02.2023 für beide Wirkstärken (30 mg und 300 mg) wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt [1,20-24,26-28], stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Trastuzumab-Deruxtecan können die Kosten von den Angaben des pU abweichen, insbesondere da der Fachinformation [1] teilweise keine konkreten Wirkstoffvorgaben für die Prämedikation zu entnehmen sind.

Für Vinorelbin, Doxorubicin und Epirubicin entstehen die vom pU für eine Infusionstherapie über mindestens 10 Minuten veranschlagten Kosten ggf. nicht, wenn diese Wirkstoffe über eine kürzere Zeit verabreicht werden [20,27,28].

Für Paclitaxel veranschlagt der pU Kosten für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten. Davon abweichend können stattdessen Kosten für eine ambulante Betreuung veranschlagt werden, die höher liegen.

Für alle in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise die Überwachung von Laborwerten oder von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,20-28] und die der pU nicht veranschlagt.

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate unter der Annahme an, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Diese Kosten können abweichen. Bei dem vom pU für Eribulin herangezogenen Präparat ist eine Verdünnung nicht zwingend notwendig, da es sich dabei um eine gebrauchsfertige Lösung handelt [23].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

### **Arzneimittelkosten**

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind – mit Ausnahme von Capecitabin und Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) – (in der Größenordnung) plausibel.

Für Capecitabin stellen die Angaben des pU eine Überschätzung dar, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) weist der pU keine Spanne für die Arzneimittelkosten pro Jahr aus, sondern seine Angabe entspricht der Summe aus der unteren und der oberen Grenze (eigene Berechnung). Infolgedessen stellt seine Angabe für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) eine Überschätzung dar.

Für Paclitaxel (nicht nab-Formulierung) entstehen zum 01.02.2023 niedrigere Arzneimittelkosten im Vergleich zu den vom pU zum 01.01.2023 angegebenen Arzneimittelkosten.

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe**

Für alle in Kapitel II 2 aufgeführten Wirkstoffe können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe können – mit Ausnahme von Capecitabin – ebenfalls abweichen. Eine Verdünnung ist für das vom pU für Eribulin herangezogene Präparat nicht zwingend (siehe Abschnitt II 2.4).

## 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 bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem	151 298,57	321,30–686,15	1740,00	153 359,87–153 724,72	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen.
Capecitabin	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	2644,48	0	0	2644,48	Die angegebenen Arzneimittelkosten für Eribulin, Vinorelbin, Docetaxel, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Epirubicin und Paclitaxel sind (in der Größenordnung) plausibel. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Capecitabin sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) sind überschätzt, da der pU keine Spanne bildet, sondern seine Angabe der Summe aus der unteren und der oberen Grenze entspricht. Für Paclitaxel (nicht nab-Formulierung) entstehen zum 01.02.2023 niedrigere Arzneimittelkosten im Vergleich zu den vom pU zum 01.01.2023 angegebenen Arzneimittelkosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für alle Wirkstoffe von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können – mit Ausnahme von Capecitabin – von den Angaben des pU abweichen. Für Eribulin sind Kosten gemäß Hilfstaxe nicht zwingend.
Eribulin		38 204,66	0	3480,00	41 684,66	
Vinorelbin		7061,95–8513,25	401,17	5210,00	12 673,12–14 124,42	
Docetaxel		15 572,13	329,90	1740,00	17 642,03	
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)		5202,85	38,50–84,70	500,00–1100,00	5741,35–6387,55	
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)		36 547,29	246,48	1300,00	38 093,77	
Epirubicin		4677,60–5139,20	77,00–123,20	1000,00–1600,00	5754,60–6862,40	
Paclitaxel		16 392,54	582,07	1740,00	18 714,61	
nab-Paclitaxel	32 574,54	133,98	1740,00	34 448,52		
<p>a. Angaben des pU  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; nab: albumingebundene Nanopartikel-Formulierung;  PEG: Polyethylenglycol; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Präferenzen der Patientinnen und Patienten sowie der Ärztinnen und Ärzte sowie wegen Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen ein maximaler Marktanteil nicht erreicht wird. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Trastuzumab-Deruxtecan. Er geht davon aus, dass sie nicht wesentlich durch Kontraindikationen beeinflusst sind. Laut pU kann grundsätzlich von einer Anwendung im ambulanten Versorgungsbereich ausgegangen werden.

### II 3 Literatur

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

1. Daiichi Sankyo Europe. Fachinformation Enhertu. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar. 2023.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?sequence=1](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs_in_deutschland_2021.pdf?sequence=1).
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2022. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
4. 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](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
5. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020. URL: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020\\_1.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.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. Salvadori B, Marubini E, Miceli R et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86(1): 84-87. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.00961.x>.
8. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1): 1-9. <https://dx.doi.org/10.1186/s13058-021-01492-x>.
9. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130.



10. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors–Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51.
11. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild [online]. 2021. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_02\\_20210923\\_krank.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf).
12. Nuzzolese I, Montemurro F. Attrition in metastatic breast cancer: a metric to be reported in randomised clinical trials? *Lancet Oncol* 2020; 21(1): 21-24.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
15. 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](https://www.iqwig.de/download/a21-09_pertuzumab-trastuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
16. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
17. 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.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-80\\_trastuzumab-deruxtecan\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-80_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

19. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
20. AxioNovo. Fachinformation vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2019.
21. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2021.
22. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand: April. 2021.
23. Eisai. Fachinformation HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: November. 2022.
24. Puren Pharma. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand: März. 2022.
25. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Capecitabin medac 150/500 mg Filmdoubletten. Stand: April. 2022.
26. Pharma Resources. Fachinformation Paclitaxel PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
27. Teva. Fachinformation Epi Teva 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung. Stand: November. 2022.
28. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Adrimedac 2 mg/ml Infusionslösung. Stand: März. 2022.
29. Statistisches Bundesamt. Erstergebnisse des Mikrozensus 2021 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>.