

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab-Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-erythroblastisches-Onkogen-B-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^c oder ▪ Pemetrexed^{c, d} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^e oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib^{c, f}
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^g in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^g und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib^f oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder ▪ Pemetrexed^d oder ▪ Vinorelbin^h

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.
 c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren
 d. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie
 e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS \geq 1 %
 f. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie
 g. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.
 h. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score

Der pU gibt im Dossier an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, und bezieht sich dabei auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 21.07.2023. Für Fragestellung 1 entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU der Festlegung des G-BA. Für Fragestellung 2 benennt der pU als Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl verschiedener Therapieoptionen unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie. Neben den vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 benannten Therapieoptionen führt der pU dabei zusätzlich Afatinib und Erlotinib auf. Darüber hinaus begrenzt der pU abweichend zur G-BA-Festlegung seine Fragestellungen jeweils auf

Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit den genannten Therapieoptionen und -sequenzen. Die vorliegenden Fragestellungen beziehen sich aber auf Patientinnen und Patienten mit einer entsprechenden vorherigen Behandlung, unabhängig davon, in welcher Therapielinie diese erfolgte. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Patientengruppen mit vorheriger Behandlung gemäß Tabelle 2. Für die vorliegende Bewertung bleiben die Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

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.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Trastuzumab-Deruxtecan durch und identifiziert darüber die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02, die 2 unterschiedliche Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan miteinander vergleicht (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg Körpergewicht). Aus dieser Studie zieht der pU den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Da die Studie DESTINY-Lung02 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, ist sie jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^c oder ▪ Pemetrexed^{c, d} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^e oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib^{c, f} 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^g in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^g und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib^f oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder ▪ Pemetrexed^d oder ▪ Vinorelbin^h 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.
c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren
d. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie
e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS \geq 1 %
f. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie
g. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.
h. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.