

## 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 28.04.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt.

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt <sup>c</sup>	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus <sup>d</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doxorubicin oder</li> <li>▪ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder</li> <li>▪ Epirubicin oder</li> <li>▪ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder</li> <li>▪ Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)</li> </ul>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist. d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 31.03.2025, kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU, vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und bezieht sich im vorliegenden Dossier auf die veraltete Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.05.2024. Er benennt dabei die Optionen Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten eine Option dar, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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-Breast06 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapie. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während endokriner Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinienbehandlung in der metastasierten Situation oder während  $\geq 2$  endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptor-Status und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 430) randomisiert. Die Entscheidung für eine dieser Optionen wurde durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten vor der Randomisierung getroffen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-Immunhistochemie(IHC)-Expression (IHC 2+/ in-situ-Hybridisierung(ISH)- vs. IHC 1+ vs. IHC  $> 0$  und  $< 1+$ ) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein).

Capecitabin und nab-Paclitaxel sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der mit Trastuzumab deruxtecan behandelten (n = 67) vs. mit Paclitaxel behandelten (n = 68) Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war.

Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Abweichungen ergeben sich beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Die Behandlung mit Paclitaxel wich von den Vorgaben der Fachinformation ab. Zum einen wurde Paclitaxel in einer von der Zulassung abweichenden Dosierung verabreicht und zum anderen ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren. Zudem war die obligatorische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zum Trastuzumab-deruxtecan-Arm war nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### ***Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation nicht geeignet***

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aus der Studie DESTINY-Breast06 nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie festgelegt wurde. Für diese relevante Teilpopulation fehlen jedoch die Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf, Folgetherapien, Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, und Subgruppenanalysen. Aufgrund dieser fehlenden Angaben zum Studienverlauf und Rückläufen der Fragebogen ist nicht einschätzbar, ob die Daten für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet sind und welche die relevante Auswertung ist (erstmalige oder bestätigte Verschlechterung). Zudem sind die Daten zu den Nebenwirkungen für die Teilpopulation unvollständig, sodass auch für diese Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben der relevanten Teilpopulation liegen geeignete Daten vor. Es zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die im Dossier vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan ableiten zu können.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es 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 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: 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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt <sup>c</sup>	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus <sup>d</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doxorubicin oder</li> <li>▪ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder</li> <li>▪ Epirubicin oder</li> <li>▪ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder</li> <li>▪ Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<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. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>		

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