

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 Datopotamab deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem Mammakarzinom, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem ^b Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. ^{c, d}		
1	HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	▪ 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)
2	HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	▪ Trastuzumab deruxtecan
3	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	▪ Sacituzumab govitecan - oder ▪ Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden im Anwendungsgebiet alle Patientinnen und Patienten übergeordnet als HER2-negativ bezeichnet. Davon sind Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom (IHC 0) und mit HER2-low Mammakarzinom (IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH-) umfasst. Diese Bezeichnungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Unterscheidung der Fragestellungen verwendet. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorherigen Therapien in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. d. Gemäß G-BA ist 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Bei der Bezeichnung der Teilpopulationen in den Fragestellungen 1 bis 3 bezieht sich der pU in Modul 4 A auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 28.03.2024. Abweichend von den in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen enthält die Bezeichnung des pU in Modul 4 A die Angabe, dass bei den Patientinnen und Patienten der jeweiligen Teilpopulation die Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet ist. Eine endokrine Therapie gehört gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen der

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) nicht zu den empfohlenen Behandlungen für die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets. Daher ergibt sich aus dieser Abweichung keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

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.

Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie TROPION-Breast01 eingeschlossen.

Die Studie TROPION-Breast01 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten bereits 1 oder 2 systemische Chemotherapielinien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben und sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, befinden.

Insgesamt wurden 732 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Datopotamab deruxtecan (N = 365) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin (N = 367) zugeteilt. Es musste bereits vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der 4 zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Der Wirkstoff Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung wird die mit Gemcitabin behandelte Teilpopulation nicht betrachtet.

Die Behandlung mit Datopotamab deruxtecan und Eribulin erfolgt in der Studie TROPION-Breast01 gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin weicht zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab. Es wird jedoch angenommen, dass diese Abweichungen keine relevanten Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin / des Patienten oder der Prüfvärztin / des Prüfvarztes erfolgen. Eine Weiterbehandlung mit der Studienbehandlung kann jedoch nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfvarztes über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden. Ein Wechsel zwischen den Studienarmen ist nicht zulässig.

Primäre Endpunkte der Studie TROPION-Breast01 sind das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß einem zentralen, verblindeten, unabhängigen Expertenkomitee (BICR) und das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 3. Datenschnitt vom 24.07.2024 herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01

In der Studie TROPION-Breast01 stehen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin zur Auswahl. Gemcitabin ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU legt daher in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapieoption für eine mögliche Behandlung im Kontrollarm ausgewählt worden war. Des Weiteren umfasst die vom pU vorgelegte Teilpopulation gemäß Fragestellung 1 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 118 Patientinnen und Patienten, von denen 63 im Interventionsarm und 55 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 17,3 % bzw. 15,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen

Die für die Dossierbewertung relevanten Therapieoptionen (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) im Kontrollarm der Studie TROPION-Breast01 sollen gemäß den entsprechenden Fachinformationen nur dann angewendet werden, wenn bereits eine Vortherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen erfolgt ist, oder diese Behandlungen für die Patientin oder den Patienten ungeeignet sind.

Aus den in Modul 4 dargestellten Subgruppenanalysen geht hervor, dass im Kontrollarm nur 55 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation bereits sowohl mit einem Anthrazyklin als auch mit einem Taxan behandelt worden waren. Die übrigen Patientinnen

und Patienten sind zuvor entweder nur mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan vorbehandelt worden (insbesondere 40 % im Kontrollarm bislang keine Anthrazykline) oder haben bislang gar keine Vorbehandlung mit Wirkstoffen aus diesen Gruppen erhalten (16 % im Kontrollarm). Es ist jedoch unklar, ob sich diese Angaben auf Vortherapien über den gesamten Behandlungsverlauf, inklusive einer möglichen neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie, oder ausschließlich auf das inoperable oder metastasierte Stadium beziehen. Für eine Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten eine adäquate Vorbehandlung, sowie eine zulassungskonforme Behandlung im Kontrollarm der Studie TROPION-Breast01 erhalten haben, wären Angaben über den gesamten Behandlungsverlauf notwendig. Des Weiteren ist der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, etwa weil eine Kontraindikation vorliegt, nicht bekannt. Es lässt sich jedoch insgesamt nicht ausschließen, dass für einen relevanten Anteil eine Behandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im Rahmen der Studie TROPION-Breast01 angezeigt gewesen wäre. Eine Therapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin wäre in diesem Fall somit nicht adäquat. Diese Unsicherheit führt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie TROPION-Breast01 eingeschränkt ist.

Angaben zum Studienverlauf

Für die Studie TROPION-Breast01 liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor. Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind jedoch für die Interpretation der Studienergebnisse in der Nutzenbewertung notwendig. Dies ist entsprechend auch in den Dossiervorlagen abgebildet. Das Fehlen der Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer wird bei der Auswahl des geeigneten Effektmaßes zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt.

Folgetherapien

Im Dossier des pU liegen keine Angaben dazu vor, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation erhalten haben. Deswegen ist nicht beurteilbar, ob die Folgetherapie in beiden Studienarmen adäquat war. Das Fehlen von Angaben zu Folgetherapien wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt.

Anmerkungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Aufgrund fehlender Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern für die relevante Teilpopulation lässt sich nicht beurteilen, welches Effektmaß (Hazard Ratio oder relatives Risiko) in der vorliegenden Situation geeignet ist. Beim Vergleich der Auswertungen des Hazard Ratio und eigenen Berechnungen des relativen Risikos ergeben sich für einige UE-Endpunkte Unterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens. Bei den UE-Endpunkten, für die sich bei Betrachtung des relativen Risikos ein vom Hazard Ratio abweichendes Ausmaß des

Zusatznutzens ergibt, werden daher beide Effektmaße bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt, das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch in diesen Fällen nicht quantifiziert werden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TROPION-Breast01 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial maßgeblich aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird ebenfalls als hoch eingeschätzt. Für die übergeordneten Operationalisierungen zu schwerwiegenden und schweren UEs, sowie für das PT Neutropenie ist dies in einer verkürzten Beobachtung aus potenziell informativen Gründen begründet, da beinahe alle Patientinnen und Patienten die Behandlung vorzeitig abbrechen und 28 Tage darauf die Beobachtung eingestellt wurde. Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung führt beim Endpunkt interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Bei den übrigen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs treffen beide Gründe zu.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-S, und Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, liegen ebenfalls keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Beim Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich Unterschiede, je nachdem, ob das Hazard Ratio oder das relative Risiko betrachtet wird. Dies wird bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt (siehe Abschnitt „Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“).

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

ILD und Pneumonitis (UEs), Hand-Fuß-Syndrom (UEs)

Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (UEs) sowie Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Keratitis

Für den Endpunkt Keratitis liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Übelkeit (UEs), Stomatitis (UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Appetit vermindert (UEs)

Für den Endpunkt Appetit vermindert (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Beim Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich Unterschiede, je nachdem, ob das Hazard Ratio oder das relative Risiko betrachtet wird. Da ohne Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern nicht sicher eingeschätzt werden kann, welches Effektmaß geeignet ist, werden die Ergebnisse beider Effektmaße berücksichtigt. Das Ausmaß des Effekts ist bei Betrachtung des relativen Risikos nicht mehr als geringfügig, bei Betrachtung des Hazard Ratio beträchtlich. In der vorliegenden Situation kann für den Endpunkt Appetit vermindert daher nicht eindeutig bestimmt werden, ob ein geringerer Schaden vorliegt. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Beim Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich Unterschiede, je nachdem, ob das Hazard Ratio oder das relative Risiko betrachtet wird. Dies wird bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt (siehe Abschnitt „Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“).

Fragestellung 2: HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens 2 Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in der relevanten Teilpopulation positive und negative Effekte für Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei der Gesamtrate der schweren UEs und dem hierin enthaltenen spezifischen UE der schweren Neutropenie. Aufgrund der fehlenden Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern in der relevanten Teilpopulation und diskrepanter Ergebnisse bei Betrachtung des Hazard Ratio und des relativen Risikos ist für die Gesamtrate der schweren UEs das Ausmaß nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich. Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für die PTs Übelkeit und Stomatitis jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Die Ergebnisse beziehen sich für die genannten UEs auf den verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung.

Zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 kann keine Aussage gemacht werden, da für diese Endpunktkategorien keine geeigneten Daten vorliegen. Zudem besteht eine Unsicherheit bezüglich des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund fehlender Angaben zu Folgetherapien. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen.

In der vorliegenden Datensituation mit den beschriebenen Unsicherheiten etwa beim Gesamtüberleben, dem verkürzten Beobachtungszeitraum, für den die UE-Endpunkte mit statistisch signifikanten Effekten Aussagen machen und insbesondere dem Fehlen geeigneter Daten zu patientenberichteten Endpunkten ist letztlich eine Abwägung verschiedener positiver und negativer Effekte bei den unerwünschten Ereignissen nicht hinreichend sicher möglich. In der vorliegenden Datensituation ist der Vorteil bei der Gesamtrate der schweren UEs nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es daher für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer

Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Fragestellung 2: HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 3: HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens 2 Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan.

Tabelle 3: Datopotamab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem ^b Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. ^{c, d}			
1	HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	▪ 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)	Zusatznutzen nicht belegt
2	HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	▪ Trastuzumab deruxtecan	Zusatznutzen nicht belegt
3	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	▪ Sacituzumab govitecan - oder ▪ Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden im Anwendungsgebiet alle Patientinnen und Patienten übergeordnet als HER2-negativ bezeichnet. Davon sind Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom (IHC 0) und mit HER2-low Mammakarzinom (IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH-) umfasst. Diese Bezeichnungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Unterscheidung der Fragestellungen verwendet. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorherigen Therapien in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. d. Gemäß G-BA ist 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. In die Studie TROPION-Breast01 wurde im Interventions- und Kontrollarm nur jeweils 1 Mann eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Männer übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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