

Datopotamab 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 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-69

Version: 1.0

Stand: 27.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2073

DOI: 10.60584/A25-69

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.05.2025

Interne Projektnummer

A25-69

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-69>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-69>.

Schlagwörter

Datopotamab deruxtecan, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT05104866

Keywords

Datopotamab deruxtecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT05104866

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

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

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Charlotte Zeitler
- Katharina Frangen
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Datopotamab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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.

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 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.

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments 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) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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“. 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“ 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

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.21
I 3 Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation.....	I.24
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.24
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.24
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.25
I 3.1.2.1 Studiendesign.....	I.29
I 3.1.2.2 Relevante Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01.....	I.30
I 3.1.2.3 Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.31
I 3.1.2.4 Datenschnitte.....	I.33
I 3.1.2.5 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.33
I 3.1.2.6 Patientencharakteristika.....	I.35
I 3.1.2.7 Angaben zum Studienverlauf.....	I.37
I 3.1.2.8 Folgetherapien	I.39
I 3.1.2.9 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene).....	I.40
I 3.1.2.10 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.41
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.42
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.42
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.47
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.49
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.54
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.55
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.58

I 4	Fragestellung 2: HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation.....	I.60
I 4.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.60
I 4.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.60
I 4.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.60
I 5	Fragestellung 3: HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	I.61
I 5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.61
I 5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.61
I 5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.61
I 6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.62
I 7	Literatur	I.64
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.67
I Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven für Fragestellung 1	I.68
I Anhang B.1	Gesamtüberleben	I.68
I Anhang B.2	Schwerwiegende UEs.....	I.69
I Anhang B.3	Schwere UEs.....	I.69
I Anhang B.4	Abbruch wegen UEs.....	I.70
I Anhang B.5	ILD und Pneumonitis (UEs).....	I.71
I Anhang B.6	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	I.71
I Anhang B.7	Übelkeit (PT, UEs)	I.72
I Anhang B.8	Stomatitis (PT, UEs)	I.72
I Anhang B.9	Appetit vermindert (PT, UEs)	I.73
I Anhang B.10	Neutropenie (PT, schwere UEs).....	I.73
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.74
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.79

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan	I.10
Tabelle 3: Datopotamab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan	I.22
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.28
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.34
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.36
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.38
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.39
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.41
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.43
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.48
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.50
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.56
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	I.58

Tabelle 18: Datopotamab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.62
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.75
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.76
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.77
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.78

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.68
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende UEs in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD und Pneumonitis (UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Appetit vermindert (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.73
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Neutropenie (PT, schwere UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)	I.73

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BICR	zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IL	Item Library
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PFS	progressionsfreies Überleben
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQ	Common Terminology Criteria for Adverse Events
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	Systemorganklasse
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 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

Fragestellung	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab deruxtecan
3	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sacituzumab govitecan oder ▪ Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 Prüffärztin / des Prüffarztes erfolgen. Eine Weiterbehandlung mit der Studienbehandlung kann jedoch nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes 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

Fragestellung	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab deruxtecan 	Zusatznutzen nicht belegt
3	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sacituzumab govitecan oder ▪ Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan

Fragestellung	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab deruxtecan
3	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sacituzumab govitecan oder ▪ Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 [2,3]. Diese Bezeichnungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Unterscheidung der Fragestellungen verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 [4]. Abweichend von den in Tabelle 4 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 [5,6]. 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.

I 3 Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Datopotamab deruxtecan (Stand zum 18.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 10.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D9268C00001 (TROPION-Breast01 ^c)	ja	ja	nein	ja [7]	ja [8-10]	ja [11]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Der pU zieht zur Beantwortung der Fragestellung Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie heran, die in Abschnitt I 3.1.2 näher beschrieben wird.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
TROPION-Breast01	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kommt ▪ behandelt mit 1 oder 2 systemischen Chemotherapielinien im fortgeschrittenen Stadium und progredient nach der letzten Chemotherapie ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Datopotamab deruxtecan (N = 365) Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a (N = 367) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin (N = 76) ▪ Eribulin (N = 220) ▪ Gemcitabin (N = 33) ▪ Vinorelbin (N = 38) davon relevante Teilpopulation ^d : Datopotamab deruxtecan (n = 63) Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a (n = 55) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin (n = 9) ▪ Eribulin (n = 41) ▪ Vinorelbin (n = 5) 	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^{e, f} , inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin / des Patienten oder der Prüffärztin / des Prüffarztes Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende	166 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 10/2021–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 17.07.2023^h ▪ 29.04.2024ⁱ ▪ 24.07.2024^j 	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS (BICR) ▪ Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Die Entscheidung, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte, musste bereits vor Randomisierung getroffen werden.</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. basierend auf lokalen Laborergebnissen gemäß ASCO/CAP-Leitlinien; HR-positiv definiert als entweder ER- und / oder PgR-positiv (ER oder PgR $\geq 1\%$)</p> <p>d. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom (IHC 0), für die vor der Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm festgelegt wurde. Patientinnen und Patienten, für die Gemcitabin zugeteilt worden war, werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.</p> <p>e. gemäß RECIST 1.1 nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes</p> <p>f. Eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation kann nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden. Ein Wechsel zwischen den Studienarmen ist nicht zulässig.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt PFS und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 419 PFS-Ereignissen gemäß BICR</p> <p>i. präspezifizierte 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 355 Todesfällen</p> <p>j. präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 444 Todesfällen</p> <p>ASCO: American Society of Clinical Oncology; BICR: zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded independent central Review); CAP: College of American Pathologists; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; PgR: Progesteronrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TROPION-Breast01	Datopotamab deruxtecan 6 mg/kg i. v. an Tag 1 des Zyklus Zyklusdauer: 21 Tage	Capecitabin: 1000 mg/m ² oder 1250 mg/m ² oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14 des Zyklus ^b Eribulin: 1,4 mg/m ² i. v. ^c an Tag 1 und Tag 8 des Zyklus ^d Vinorelbin: 25 mg/m ² i. v. an Tag 1 und Tag 8 des Zyklus Zyklusdauer: jeweils 21 Tage
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Datopotamab deruxtecan: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisunterbrechungen (aus anderen Gründen als Toxizität) für ≤ 84 Tage erlaubt ▫ bis zu 2 Dosisreduktionen erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> - 1. Dosisreduktion: 4 mg/kg i. v. - 2. Dosisreduktion: 3 mg/kg i. v. ▫ anschließende Dosis-Re-eskalation nicht erlaubt 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine endokrine Therapie^e und im inoperablen / metastasierten Stadium 1–2 Chemotherapielinien^f 		
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chemotherapeutische Wirkstoffe zur gezielten Hemmung der Topoisomerase I vor Randomisierung ▪ TROP2-gezielte Therapie vor Randomisierung ▪ Behandlung mit derselben Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes vor Randomisierung ▪ Strahlentherapie, einschließlich palliativer Bestrahlung der Brust innerhalb 4 Wochen (Bestrahlung anderer Bereiche innerhalb 2 Wochen) vor Randomisierung und während der Studie^g ▪ Anti-Krebs-Therapie inklusive Hormontherapie innerhalb 3 Wochen (für kleine molekulare zielgerichtete Wirkstoffe innerhalb 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem was länger ist)^h vor Randomisierung und während der Studieⁱ ▪ Immuntherapie innerhalb 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem was länger ist) vor Randomisierung ▪ andere Prüfpräparate oder Medizinprodukte in Erprobung innerhalb 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung und während der Studie ▪ größere Operation innerhalb 3 Wochen vor Randomisierung ▪ chronische Anwendung systemischer (i. v. oder oral) Glukokortikoide oder anderer immunsuppressiver Medikationen während der Studie, außer zur Behandlung von UEs ▪ Chloroquin / Hydroxychloroquin innerhalb 14 Tage vor Randomisierung und während der Studie^j 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderliche Prämedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminika und Paracetamol, mit oder ohne Glukokortikoide, vor jeder Datopotamab deruxtecan-Dosis <p><u>empfohlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxe mit einem Antiemetikum vor und nach der Datopotamab deruxtecan-Gabe ▪ Prophylaxe und Behandlung von Stomatitis / oraler Mukositis mit steroidhaltiger Mundspülung im Interventionsarm ▪ tägliche Anwendung von befeuchtenden Augentropfen 	
	<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>b. Wahl der Dosierung gemäß lokalem Standard; Dosisreduktion um 25 % bei moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min)</p> <p>c. Die Dosierungsangabe bezieht sich auf Eribulinmesilat.</p> <p>d. reduzierte Dosis von 1,1 mg/m² empfohlen bei moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder milder Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A)</p> <p>e. < 5 % der Gesamtpopulation haben keine vorherige endokrine Therapie erhalten. Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor.</p> <p>f. Sobald eine Chemotherapie innerhalb von 28 Tagen durch ein anderes Arzneimittel derselben Klasse ersetzt wurde, galt die erste Behandlung nicht als Therapielinie.</p> <p>g. Eine palliative Strahlentherapie von anderen Bereichen als dem Brustkorb war während der Studie erlaubt.</p> <p>h. Antikörper-basierte Anti-Krebs-Therapien (mit Ausnahme von RANKL-Inhibitoren) waren innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung nicht erlaubt.</p> <p>i. mit Ausnahme von Bisphosphonaten und Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen</p> <p>j. Falls eine Behandlung notwendig ist, muss die Studienbehandlung unterbrochen und erst nach einer Washout-Periode von mindestens 14 Tagen wieder aufgenommen werden.</p> <p>i. v.: intravenös; RANKL: Rezeptoraktivatoren des nukleären Faktors Kappa-B-Liganden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TROP-2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

13.1.2.1 Studiendesign

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 in die globale Kohorte 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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2), vorheriger Behandlung mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4 / 6-Inhibitoren (ja vs. nein), sowie geografischer Region (USA, Kanada und Europa vs. Rest der Welt).

Nach Abschluss der Rekrutierung der oben beschriebenen globalen Kohorte sollten gemäß Studienprotokoll auf dem chinesischen Festland weitere Patientinnen und Patienten randomisiert werden, wenn dies aus regulatorischen Gründen erforderlich werden sollte. Diese zusätzlich randomisierten Patientinnen und Patienten aus dem chinesischen Festland gehen gemäß Studienplanung nicht in die primäre Analysepopulation der Studie ein. Die chinesische Kohorte, bestehend aus allen im Rahmen der Studie auf dem chinesischen Festland randomisierten Patientinnen und Patienten, sollte separat analysiert werden. Der pU legt weder Ergebnisse zur chinesischen Kohorte vor, noch Informationen darüber, ob diese Kohorte tatsächlich rekrutiert wurde.

Die Behandlung mit Datopotamab deruxtecan und Eribulin erfolgt in der Studie TROPION-Breast01 gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation [12,13]. Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin weicht zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab [14,15]. Diese Abweichungen werden in Abschnitt I 3.1.2.3 beschrieben. Der Wirkstoff Gemcitabin ist, wie in Abschnitt I 3.1.2.2 beschrieben, nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung wird die mit Gemcitabin behandelte Teilpopulation nicht betrachtet.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin / des Patienten oder der Prüffärztin / des Prüffarztes erfolgen. Eine Weiterbehandlung mit der Studienbehandlung kann jedoch nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes 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.

I 3.1.2.2 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 (siehe Tabelle 4). 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.

I 3.1.2.3 Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Dosierung von Capecitabin

Gemäß Studienprotokoll war in TROPION-Breast01 für Capecitabin eine Dosierung von 1000 mg/m² oder 1250 mg/m² 2-mal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tageszyklus vorgesehen. In der Fachinformation von Capecitabin ist jedoch nur die höhere Dosierung von 1250 mg/m² angegeben [14]. Die Dosisspanne von 1000 mg/m² bis 1250 mg/m² findet sich in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom wieder [16]. Zudem geht aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren von Trastuzumab deruxtecan hervor, dass der Einsatz von Capecitabin in der niedrigeren Dosierung gemäß Stellungnahmen klinischer Experten dem therapeutischen Standard in der klinischen Praxis entspricht [17]. Daher wird angenommen, dass die in der Studie TROPION-Breast01 eingesetzte niedrigere Dosierung keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung hat.

Dosierung von Vinorelbin

Vinorelbin wurde gemäß Studienprotokoll in einer Dosierung von 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tageszyklus verabreicht. Dies entspricht weder den Angaben der Fachinformation (25 mg/m² bis 30 mg/m² einmal wöchentlich), noch den Empfehlungen der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, die eine Dosierung von 30 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tageszyklus angibt [15,18]. Die Dosierung ist jedoch konsistent mit den Leitlinienempfehlungen des NCCN [16]. Im Kontrollarm haben etwa 9 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Behandlung mit Vinorelbin erhalten. Insgesamt wird angenommen, dass diese Abweichung keine relevanten Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat.

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:

- eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist (Capecitabin [14]).
- die Vortherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten hat, es sei denn, diese Behandlung war für die Patientin bzw. den Patienten ungeeignet (Eribulin [13]).
- eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht geeignet ist (Vinorelbin [15]).

Zudem gibt der G-BA an, dass eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt. Für einen Einschluss in die Studie TROPION-Breast01 war eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht zwingend erforderlich. 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 (siehe Tabelle 9). 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) (siehe Tabelle 9). 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 gemäß der jeweiligen Fachinformationen in diesem Fall somit nicht adäquat [13-15]. Diese Unsicherheit führt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie TROPION-Breast01 eingeschränkt ist (siehe Abschnitt I 3.2.2).

I 3.1.2.4 Datenschnitte

Bei der Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Es liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (17.07.2023):
präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts PFS und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 419 Progressionsereignissen gemäß BICR in der Gesamtpopulation
- 2. Datenschnitt (29.04.2024):
präspezifizierte 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 355 Todesfällen in der Gesamtpopulation
- 3. Datenschnitt (24.07.2024):
präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach etwa 444 Todesfällen in der Gesamtpopulation

Der pU stellt in Modul 4 A zur Ableitung des Zusatznutzens für alle Endpunkte Ergebnisse zum 3. Datenschnitt dar, mit Ausnahme des Endpunkts PFS. Die PFS-Beurteilung gemäß BICR fand nur bis zum 1. Datenschnitt statt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 3. Datenschnitt vom 24.07.2024 herangezogen.

I 3.1.2.5 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: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
TROPION-Breast01	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGI-S)	bis 18 Wochen nach Krankheitsprogression ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 18 Wochen nach Krankheitsprogression ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 18 Wochen nach Krankheitsprogression ^b
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs ^c	bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^d
PRO-CTCAE	bis Ende der Studienbehandlung
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Angaben aus Modul 5; Die Angaben aus Modul 4 sind zum Teil diskrepant. c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. Der Endpunkt ILD / Pneumonitis sollte über diesen Zeitpunkt hinaus weiter erfasst werden. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt. Sie wurden bis 18 Wochen nach Krankheitsprogression beobachtet. Somit decken die geplanten Beobachtungszeiten zwar nicht den gesamten Studienzeitraum ab, allerdings ist positiv anzumerken, dass sie zumindest über die Krankheitsprogression hinaus erhoben wurden.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind mehrheitlich ebenfalls systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (UEs, SUEs und schwere UEs: zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Der Endpunkt Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis sollte hingegen über diesen Zeitpunkt hinaus weiter erfasst werden.

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 alle aufgeführten Endpunkte – wie das Gesamtüberleben und der Endpunkt ILD / Pneumonitis – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

I 3.1.2.6 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 55
TROPION-Breast01		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (11)	57 (11)
Geschlecht [w / m], %	98 / 2	98 / 2
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	31 (49)	24 (44)
asiatisch	21 (33)	21 (38)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	0 (0)
andere	0 (0)	2 (4)
nicht angegeben	10 (16)	8 (15)
ECOG-PS, n (%)		
0	35 (56)	33 (60)
1	26 (41)	21 (38)
2	2 (3)	1 (2)
Krankheitsklassifikation, n (%)		
lokal fortgeschritten / inoperabel	2 (3)	0 (0)
metastasiert	61 (97)	55 (100)
viszerale Metastasen, n (%)		
ja	60 (95)	54 (98)
nein	3 (5)	1 (2)
Zeit zwischen letzter Krankheitsprogression und Randomisierung [Tage], Median [Min; Max]	28,0 [2; 150]	33,0 [2; 136]
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	5,0 [0; 24]	5,4 [0; 23]
vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren, n (%)		
ja	52 (83)	45 (82)
nein	11 (18)	10 (18)
vorheriger Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen, n (%) ^b		
nur Anthrazykline	1 (2 ^c)	3 (5 ^c)
nur Taxane	19 (30 ^c)	13 (24 ^c)
sowohl Anthrazykline als auch Taxane	32 (51 ^c)	30 (55 ^c)
weder Anthrazykline noch Taxane	11 (17 ^c)	9 (16 ^c)
Therapieabbruch, n (%) ^d	62 (98)	54 (98)
Studienabbruch, n (%) ^e	k. A. ^f	k. A. ^f

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 55
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin b. Diese Angaben gehen aus den in Anhang 4 G zu Modul 4 A dargestellten Subgruppenanalysen hervor. Es ist unklar, auf welche Behandlungsstadien sich die Angaben beziehen. c. eigene Berechnung d. Häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Progression der Erkrankung (84 % vs. 75 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 0 % vs. Kontrollarm: 2 %). e. Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Rücknahme der Einwilligung (3 % vs. 0 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 70 % vs. Kontrollarm: 65 %). f. Aus eigenen Berechnungen unter Berücksichtigung der Anzahl der Todesfälle und der Zensierungen (mit Ausnahme des Zensierungsgrundes „noch unter Nachbeobachtung“) ergeben sich folgende Werte: Interventionsarm: 73 %, Kontrollarm: 65 %. CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology – Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms waren etwas jünger als im Kontrollarm (52 Jahre vs. 57 Jahre). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weiblich (98 %) und kaukasischer oder asiatischer Abstammung (82 %). Sie wiesen überwiegend einen ECOG-PS von 0 auf (56 % vs. 60 %) und befanden sich im metastasierten Stadium der Erkrankung (97 % vs. 100 %).

Etwa 98 % der Patientinnen und Patienten beider Studienarme hat die Studienbehandlung abgebrochen, überwiegend aufgrund einer Progression der Erkrankung. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben, liegen in Modul 4 A nicht vor. Aus eigenen Berechnungen ergibt sich, dass der Anteil zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen ist, wobei der Großteil der Studienabbrüche aufgrund von Todesfällen dokumentiert wurde.

I 3.1.2.7 Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Datopotamab deruxtecan N = 63	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 55
TROPION-Breast01		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGI-S)		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs, SUEs, PRO-CTCAE)		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

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 Dossievorlagen abgebildet.

In Modul 5 des Dossiers finden sich Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation. Da die relevante Teilpopulation jedoch nur 17,3 % (Interventionsarm) bzw. 15,0 % (Kontrollarm) der Gesamtpopulation ausmacht, lassen sich anhand dieser Daten keine Einschätzungen für die Teilpopulation ableiten.

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 (siehe Abschnitt I 3.2.1).

I 3.1.2.8 Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Datopotamab deruxtecan N = 63	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 55
TROPION-Breast01		
Gesamt, n (%)	59 (93,7)	53 (96,4)
Wirkstoffklasse	k. A.	k. A.
Wirkstoff	k. A.	k. A.
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie TROPION-Breast01 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Gemäß Angaben des pU wurden die Folgetherapien unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt ausgewählt. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm hat der Großteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie erhalten (93,7 % vs. 96,4 %), allerdings fehlen im Dossier Angaben dazu, um welche Therapien es sich dabei handelte. Es liegen lediglich in Modul 5 Informationen zu den Folgetherapien der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation vor. Die relevante Teilpopulation macht jedoch nur etwa 17,3 % (Interventionsarm) bzw. 15,0 % (Kontrollarm) der Gesamtpopulation aus, sodass sich hieraus keine hinreichende Einschätzung der Folgetherapien in der relevanten Teilpopulation ableiten lässt.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach einer Krankheitsprogression eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Der Einsatz adäquater Folgetherapien ist daher von großer Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und auch für alle anderen Endpunkte, die über die Progression hinaus beobachtet werden. Für die relevante Teilpopulation ist aufgrund

fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine adäquate Folgetherapie erhalten haben.

Zusätzlich ergeben sich aus den Angaben zu Folgetherapien in der Gesamtpopulation Hinweise darauf, dass die Folgetherapien auch in der relevanten Teilpopulation potenziell nicht bei allen Patientinnen und Patienten optimal eingesetzt wurden:

Die aktuellen Leitlinien der AGO und der ESMO empfehlen in Abhängigkeit von den bereits gegebenen Vortherapien eine Behandlung mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat oder einer Chemotherapie [5,6]. Eine Unklarheit ergibt sich bezüglich des Einsatzes von Sacituzumab govitecan in der Studie TROPION-Breast01. Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, für Sacituzumab govitecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmt [19]. Für die entsprechende Patientenpopulation aus Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung (mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation) hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom Sacituzumab govitecan als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 Sacituzumab govitecan unter den verfügbaren Folgetherapieoptionen eine relevante Option darstellt. In der Studie TROPION-Breast01 haben im Interventions- und Kontrollarm jedoch nur 4,1 % bzw. 7,1 % der Gesamtpopulation Sacituzumab govitecan als Folgetherapie erhalten. Es ist unklar, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation nach einem Progress ihrer Erkrankung Sacituzumab govitecan erhalten haben.

Des Weiteren wurde in der Gesamtpopulation der Studie TROPION-Breast01 ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen mit einer endokrinen Therapie oder CDK-Inhibitoren behandelt. Diese Behandlungen entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen. Zudem wurden in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine endokrine Therapie nicht infrage kommt.

Das Fehlen von Angaben zu Folgetherapien und die oben beschriebenen Aspekte werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2).

I 3.1.2.9 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TROPION-Breast01	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 3.1.2.10 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die relevante Teilpopulation entspreche hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. Auch die Geschlechterverteilung und das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten sei mit der deutschen Patientenpopulation vergleichbar. Des Weiteren sei hoher Anteil der Patientinnen und Patienten beider Studienarme aus Europa bzw. Ländern mit einem vergleichbaren Versorgungskontext. Auch hinsichtlich der Vortherapien und Behandlungen im Kontrollarm könne 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 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
 - Gesundheitszustand
 - erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs; Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - ILD und Pneumonitis (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ] interstitielle Lungenerkrankung [narrow] und weitere relevante bevorzugte Begriffe [PTs], adjudiziert durch ein unabhängiges Bewertungskomitee, UEs)
 - Keratitis
 - Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)
 - 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: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGI-S)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	PRO-CTCAE	ILD und Pneumonitis ^d (UEs)	Keratitis	Hand-Fuß-Syndrom ^e (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^{e, f}	
TROPION-Breast01	ja	nein ^g	nein ^g	nein ^g	ja	ja	ja	nein ^g	ja	nein ^g	ja	ja	

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 b. Progressionsbezogene Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UEs erhoben.
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 d. operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow) und weitere PTs, adjudiziert durch ein unabhängiges Bewertungskomitee; siehe nachfolgenden Textabschnitt
 e. operationalisiert über das PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom
 f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs).
 g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die PROs der Kategorien Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen in Modul 4 A Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Des Weiteren befinden sich in Anhang 4 G zu Modul 4 A Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM), in dem die Änderung im Vergleich zu Baseline modelliert wird.

Der pU legt zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den EORTC QLQ-C30 und für den Gesundheitszustand den EQ-5D VAS vor. Darüber hinaus legt er Auswertungen des PGI-S für die Symptomatik und des PGI-C für den Gesundheitszustand vor, bei denen die Schwere der krebsbedingten Symptome (PGI-S) bzw. die Veränderung im Gesundheitsstatus seit Studienbeginn (PGI-C) beurteilt werden. Der PGI-C wird jedoch aufgrund der inhaltlichen Ähnlichkeit mit dem EQ-5D VAS, sowie der relativ kurzen geplanten Dauer der Nachbeobachtung von lediglich 12 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Zur Erhebung der Symptomatik legt er außerdem 2 Itemlisten (EORTC Item Library [IL]116 und EORTC IL117) auf Basis der EORTC Item Library vor [20]. Die Validität dieser Itemlisten wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht überprüft, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu allen PROs nicht für die Bewertung herangezogen werden können. Dies wird im Folgenden begründet:

Aus den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Rücklaufquoten der PROs geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen. Zur Baseline ergeben sich folgende Anteile an ausgewerteten Fragebogen im Interventions- vs. Kontrollarm: EORTC QLQ-C30: 71,4 % vs. 65,5 %; EQ-5D VAS: 66,7 % vs. 54,5 %; PGI-S: 66,7 % vs. 56,4 %. Es ist unklar, wodurch das Fehlen der Fragebogen der übrigen Patientinnen und Patienten bedingt ist. Auch im Studienverlauf nehmen die Rückläufe dieser Fragebogen weiter ab und liegen beispielsweise beim EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 bereits nur noch bei unter 60 % bzw. 40 % im Interventions- bzw. Kontrollarm. Insgesamt sind die Ergebnisse der PROs aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Nebenwirkungen

UEs, SUEs und schwere UEs

Bei der Betrachtung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Für diese Analysen ist das relative Risiko das adäquate Effektmaß. Bei Ereigniszeitanalysen mit dem Hazard Ratio als Effektmaß können sich dagegen Effekte allein aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses ergeben, auch wenn sich die Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten nicht unterscheidet. Aus diesen Gründen ist das relative Risiko als Effektmaß dem Hazard Ratio vorzuziehen. Es gibt jedoch Situationen mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen, in denen das relative Risiko nicht geeignet ist, und stattdessen Ereigniszeitanalysen die methodisch adäquate Auswertung darstellen [21].

Der pU legt in Modul 4 A ausschließlich Ereigniszeitanalysen vor, ohne dies weiter zu begründen. Es liegen zudem wie bereits beschrieben für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern vor (siehe Tabelle 10). Daher lässt sich nicht beurteilen, ob in der vorliegenden Situation auch das relative Risiko ein geeignetes Effektmaß wäre, was bei vergleichbaren Beobachtungszeiten aus den beschriebenen Gründen zu bevorzugen wäre. Anhand einer ersten Schätzung der Beobachtungsdauer auf Grundlage der vorliegenden Informationen zur Zeit bis zur Progression der Erkrankung, ist zumindest vorstellbar, dass die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen hinreichend ähnlich sind und damit das relative Risiko das relevante Effektmaß darstellt. Für eine abschließende Entscheidung wären aber weitere Informationen zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten in der Teilpopulation erforderlich. Zudem wäre es erforderlich, dass der pU bei hinreichend vergleichbaren Beobachtungszeiten entsprechende Auswertungen zum Effektmaß RR vorlegt. Beim Vergleich der Auswertungen des Hazard Ratios und eigener Berechnungen des relativen Risikos ergeben sich für einige UE-Endpunkte, beispielsweise für die Gesamtrate der schweren UEs, Unterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens (siehe Tabelle 15 und Tabelle 16). Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden bei den UE-Endpunkten, für die sich beim relativen Risiko ein vom Hazard Ratio abweichendes Ausmaß des Zusatznutzens ergibt, beide Effektmaße berücksichtigt, wobei eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in diesen Fällen nicht möglich ist (siehe Abschnitt I 3.2.3 und Tabelle 16).

Zudem liegen für UE-Endpunkte mit 0 Ereignissen in einem Studienarm keine Angaben zur Effektschätzung der Ereigniszeitanalysen vor. Eine Möglichkeit, in solchen Situationen Punkt- und Intervallschätzung für Ereigniszeitanalysen zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell [22-25] in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.

PRO-CTCAE

In der Studie TROPION-Breast01 wurden Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt dieses Instrument eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Es umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Die Auswahl der einzelnen patientenberichteten symptomatischen UEs sollte im Studienprotokoll präspezifiziert und nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der eingesetzten Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm sicherstellen.

Die Eignung der vorgelegten Itemauswahl und Operationalisierung wurde nicht überprüft, da die vom pU vorgelegten Auswertungen bereits aufgrund unzureichender Rückläufe der Fragebogen nicht herangezogen werden können. So geht aus den vom pU vorgelegten Informationen zum PRO-CTCAE hervor, dass ähnlich wie bei den PROs der Kategorien

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Analysen eingehen. Bereits zur Erhebung der Baseline liegt der Anteil ausgefüllter Fragebogen im Interventions- bzw. Kontrollarm maximal nur bei etwa 70 % bzw. 58 %. Des Weiteren werden die Ergebnisse zum PRO-CTCAE in Anhang 4 G zu Modul 4 A nur deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE werden somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

ILD und Pneumonitis

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zum Endpunkt ILD und Pneumonitis vor. Gemäß Angaben des Studienberichts ist der Endpunkt operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow) und weiteren PTs. Alle aufgetretenen Ereignisse wurden durch ein unabhängiges Bewertungskomitee adjudiziert. Es ist jedoch unklar, welche weiteren PTs neben der SMQ in die Operationalisierung eingehen. Aus den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie TROPION-Breast01 geht jedoch hervor, dass alle aufgetretenen Ereignisse (PT Interstitielle Lungenerkrankung, PT Pneumonitis und PT Strahlenbedingte Pneumonitis) in der SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow) enthalten sind. Da diese SMQ als geeignete Operationalisierung für den Endpunkt ILD und Pneumonitis eingeschätzt wird, werden die vom pU vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Keratitis

Zur Abbildung des Endpunkts Keratitis ist eine vollständige, zusammenfassende Darstellung aller relevanten Ereignisse, inklusive der PTs Keratitis, Keratitis punctata und ulzerative Keratitis, adäquat. Eine solche Operationalisierung wurde auch von der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Risk Management Plans für Datopotamab deruxtecan beschrieben [26]. Auch in der Fachinformation zu Datopotamab deruxtecan werden zur Abbildung der Nebenwirkung Keratitis die PTs Keratitis, Keratitis punctata und ulzerative Keratitis berücksichtigt [12]. Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier jedoch nur zum PT Keratitis punctata Ergebnisse vor (9 vs. 3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventions- vs. Kontrollarm). Ob in der relevanten Teilpopulation die PTs Keratitis und ulzerative Keratitis aufgetreten sind, ist unbekannt, da in Anhang 4 G zu Modul 4 A auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und PTs ausschließlich UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % (schwerwiegende und schwere UEs: mindestens 5 %) in mindestens 1 Studienarm dargestellt wurden. Zusammenfassend liegen zum Endpunkt Keratitis im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor.

Testung auf Effekte mit erhöhtem Signifikanzniveau

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass mit der Betrachtung der relevanten Teilpopulation ein Powerverlust einhergehe und die Wahrscheinlichkeit, auf Basis der Teilpopulation einen Effekt zu zeigen, der tatsächlich vorhanden ist, reduziert sei. Gemäß einem Arbeitspapier des

IQWiG zu Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen [27] könne in diesem Fall für jeden Endpunkt separat überprüft werden, ob in der relevanten Teilpopulation bestimmte statistische Voraussetzungen zur Testung auf Effekte zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % erfüllt sind. Der pU nimmt daher in Modul 4 A für alle Endpunkte eine Prüfung dieser Kriterien vor und berücksichtigt dies bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Unabhängig von den statistischen Voraussetzungen müssen für die Durchführung eines Tests des Behandlungseffekts zu einem erhöhten Signifikanzniveau vor allem klinisch-inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sein. Eine Voraussetzung ist die Darlegung, dass aus klinisch-inhaltlicher Sicht die Ergebnisse der nicht für die Nutzenbewertung relevanten Population (Nicht-Zielpopulation) auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Zielpopulation) hinreichend übertragbar sind. Der pU legt jedoch keine Informationen vor, aus denen hervorgeht, dass die Zielpopulation mit der Nicht-Zielpopulation inhaltlich vergleichbar ist. Vielmehr stellen folgende Aspekte die Übertragbarkeit infrage: Die Zielpopulation umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die 1 Chemotherapielinie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Etwa 45 % der Nicht-Zielpopulation hat dagegen bereits 2 Chemotherapielinien erhalten. Der pU selbst beschreibt im Studienprotokoll, dass die Ergebnisse der primären Endpunkte PFS und Gesamtüberleben voraussichtlich unterschiedlich ausfallen, je nachdem ob eine Patientin oder ein Patient 1 oder 2 vorherige Chemotherapielinien erhalten hat, und wählt deshalb die Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2) als Stratifikationsfaktor für die Studie TROPION-Breast01. Des Weiteren besteht die Nicht-Zielpopulation im Unterschied zur Zielpopulation zu mindestens 49 % aus Patientinnen und Patienten mit HER2-low Mammakarzinom.

Insgesamt kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Zielpopulation und die Nicht-Zielpopulation hinreichend ähnlich sind. Abweichend vom pU werden daher die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation ohne Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau herangezogen. Dies hat jedoch keine Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung, da sich bei den herangezogenen Endpunkten (siehe 13.2.1) durch eine Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau keine Unterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens zeigen.

13.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGI-S)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b,c}	Abbruch wegen UEs ^b	PRO-CTCAE	ILD und Pneumonitis ^d (UEs)	Keratitis	Hand-Fuß-Syndrom ^e (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^{c,f}
TROPION-Breast01	N	H ^g	– ^h	– ^h	– ^h	H ⁱ	H ⁱ	H ^j	– ^h	H ^j	– ^h	H ^{i,j}	H ^{i,j}

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 b. Progressionsbezogene Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll nicht als UEs erhoben.
 c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 d. operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow) und weitere PTs, adjudiziert durch ein unabhängiges Bewertungskomitee; siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung
 e. operationalisiert über das PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom
 f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs).
 g. fehlende Angaben zu Folgetherapien in der relevanten Teilpopulation
 h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung
 i. verkürzte Beobachtung aus potenziell informativen Gründen
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung bzw. Entscheidung zum Abbruch; gilt bei den weiteren spezifischen UEs für folgende PTs: Übelkeit, Stomatitis, Appetit vermindert

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial maßgeblich aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt I 3.1.2.8).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse 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 – 84 % vs. 75 % aller Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation beispielsweise allein aufgrund von Progress – und 28 Tage darauf die Beobachtung eingestellt wurde (siehe Abschnitt I 3.1.2.5). Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung führt bei den Ergebnissen zum Endpunkt ILD und Pneumonitis zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Bei den übrigen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs treffen beide Gründe zu.

Für die Ergebnisse zum 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.

Einschätzung zur Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2.3 beschriebenen Unsicherheit bezüglich der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und Taxanen eingeschränkt.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Datopotamab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen der eingeschlossenen Endpunkte sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Datopotamab deruxtecan		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	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 (%)	
TROPION-Breast01					
Mortalität					
Gesamtüberleben	63	17,5 [15,2; 20,2] 44 (69,8)	55	14,1 [11,1; 23,0] 36 (65,5)	1,05 [0,67; 1,64]; 0,837
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGI-S)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30			keine geeigneten Daten ^c		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	63	0,2 [0,1; 0,3] 61 (96,8)	55	0,3 [0,2; 0,5] 53 (96,4)	–
SUEs	63	n. e. 7 (11,1)	55	n. e. [12,2; n. b.] 9 (16,4)	0,51 [0,19; 1,37]; 0,173
schwere UEs ^d	63	n. e. [7,6; n. b.] 17 (27,0)	55	2,8 [0,9; 11,7] 31 (56,4)	0,35 [0,19; 0,64]; < 0,001 ^e
Abbruch wegen UEs	63	n. e. 2 (3,2)	55	n. e. [12,2; n. b.] 4 (7,3)	0,25 [0,04; 1,39]; 0,089
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^c		
ILD und Pneumonitis ^f (UEs)	63	n. e. 2 (3,2)	55	n. e. 0 (0,0)	n. b.; 0,292
Keratitis			keine geeigneten Daten ^c		
Hand-Fuß-Syndrom ^g (PT, UEs)	63	n. e. 2 (3,2)	55	n. e. 6 (10,9)	0,28 [0,06; 1,38]; 0,095
Übelkeit (PT, UEs)	63	4,9 [0,8; n. b.] 32 (50,8)	55	n. e. 11 (20,0)	2,82 [1,41; 5,64]; 0,002
Stomatitis (PT, UEs)	63	4,5 [2,1; n. b.] 30 (47,6)	55	n. e. 9 (16,4)	3,50 [1,66; 7,39]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Datopotamab deruxtecan		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	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 (%)	
Appetit vermindert (PT, UEs)	63	n. e. 6 (9,5)	55	n. e. 13 (23,6)	0,27 [0,10; 0,77]; 0,009 ^h
Neutropenie (PT, schwere UEs ^d)	63	n. e. 0 (0,0)	55	n. e. 10 (18,2)	n. b.; < 0,001 ⁱ

a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 b. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2), geografischer Region (USA, Kanada und Europa vs. Rest der Welt) und vorheriger Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (ja vs. nein)
 c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1
 d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 e. Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Ergebnisse bei Betrachtung des HR und eigenen Berechnungen des RR (RR: 0,48 [0,30; 0,76]; p = 0,001); siehe Tabelle 16
 f. operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow) und weiteren relevanten PTs, adjudiziert durch ein unabhängiges Bewertungskomitee; siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung
 g. operationalisiert über das PT palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom
 h. Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Ergebnisse bei Betrachtung des HR und eigenen Berechnungen des RR (RR: 0,40 [0,16; 0,99]; p = 0,043); siehe Tabelle 16
 i. Vergleich zwischen HR (nicht durchführbar) und eigenen Berechnungen des RR (RR: 0,04 [0,002; 0,70]; p < 0,001); siehe Tabelle 16

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.2).

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 in Tabelle 16 in der entsprechenden Fußnote erläutert.

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 Behandlungsdauer 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 (siehe Tabelle 16). 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 in Tabelle 16 in der entsprechenden Fußnote erläutert.

13.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Hirnmetastasen (ja vs. nein)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die relevante Teilpopulation lediglich 2 männliche Patienten umfasst.

Die genannten Subgruppenmerkmale waren in der Studie TROPION-Breast01 a priori für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS (BICR) auf Basis der Gesamtpopulation definiert.

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.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und Hirnmetastasen.

I 3.3 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 [21].

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 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	17,5 vs. 14,1 Monate HR: 1,05 [0,67; 1,64] p = 0,837	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGI-S)	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,51 [0,19; 1,37]; p = 0,173	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. 2,8 HR: 0,35 [0,19; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich ^e
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,25 [0,04; 1,39]; p = 0,089	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
ILD und Pneumonitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,292	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Keratitis	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Hand-Fuß-Syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,06; 1,38]; p = 0,095	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit (UEs)	4,9 vs. n. e. HR: 2,82 [1,41; 5,64]; HR: 0,35 [0,18; 0,71] ^f ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UEs)	4,5 vs. n. e. HR: 3,50 [1,66; 7,39]; HR: 0,29 [0,14; 0,60] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,27 [0,10; 0,77]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^h
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>e. Ausmaß bei Betrachtung des HR: erheblich; Ausmaß bei Betrachtung des RR: beträchtlich (0,48 [0,30; 0,76]; p = 0,001)</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>g. Ausmaß bei Betrachtung des HR: beträchtlich; Ausmaß bei Betrachtung des RR: nicht mehr als geringfügig (0,40 [0,16; 0,99]; p = 0,043); Aufgrund dieser Diskrepanz ist unklar, ob ein höherer / geringerer Schaden vorliegt.</p> <p>h. Ausmaß bei Betrachtung des HR: nicht quantifizierbar (HR nicht berechenbar); Ausmaß bei Betrachtung des RR: erheblich (0,04 [0,002; 0,70]; p < 0,001, Risiko ≥ 5%)</p>		

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich, darunter ▫ Neutropenie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Stomatitis: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die Endpunkte PRO-CTCAE und Keratitis in der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.	
PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 (siehe Abschnitt I 3.2.2).

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.

I 4 Fragestellung 2: HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Datopotamab deruxtecan (Stand zum 18.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 10.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

I 4.2 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.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 5 Fragestellung 3: HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Datopotamab deruxtecan (Stand zum 18.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 27.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Datopotamab deruxtecan (letzte Suche am 10.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

I 5.2 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.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Datopotamab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab deruxtecan 	Zusatznutzen nicht belegt
3	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sacituzumab govitecan oder ▪ Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 [2,3]. Diese Bezeichnungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Unterscheidung der Fragestellungen verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

17 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Tarantino P, Viale G, Press MF et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 645-659. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008>.
3. 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; 36(20): 2105-2122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-016 [unveröffentlicht]. 2024.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome – Algorithmen der Therapiestrategien [online]. 2025 [Zugriff: 10.07.2025]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/D_PDF/AGO_2025D_26_Therapie_algorithmen.pdf.
6. European Society for Medical Oncology. ESMO Living Guideline Metastatic Breast Cancer - HR-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer [online]. 2025 [Zugriff: 10.07.2025]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer>.
7. AstraZeneca. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Participants With Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or 2 Prior Lines of Systemic Chemotherapy (TROPION-Breast01) – Final Analysis [unveröffentlicht]. 2024.
8. AstraZeneca. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Participants With Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer [online]. [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005620-12.
9. AstraZeneca. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Participants With Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy (TROPION-Breast01) [online]. 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509631-37-00>.

10. AstraZeneca. A Phase-3, Open-Label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy (ICC) in Participants With Inoperable or Metastatic HR-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy (TROPION-Breast01) [online]. 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05104866>.
11. Bardia A, Jhaveri K, Im SA et al. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. J Clin Oncol 2025; 43(3): 285-296. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00920>.
12. Daiichi-Sankyo. Datroway 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Baxter. Eribulin Baxter 0,44 mg/ml Injektionslösung [online]. 11.2024 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 02.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Onkovis. Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 4.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf.
18. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V; Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6474/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965_BAnz.pdf.
20. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Group Item Library User Guidelines; First Edition [online]. 2022 [Zugriff: 14.08.2025]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2022/10/EORTC-Item-Library-User-Guidelines.pdf>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
22. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Schulz A, Skipka G, Beckmann L. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part II): current and possible future strategies for time to event analyses and zero events [online]. 2023 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2023/23gmds079.shtml>.
25. Beckmann L, Skipka G, Schulz A. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part I): Firth correction for Cox models in the case of zero events [online]. 2023 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://cen2023.github.io/home/data/ConferenceBook%201.1.pdf>.
26. European Medicines Agency. European Union Risk Management Plan (RMP) for Datopotamab deruxtecan [online]. 2025 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/datroway-epar-risk-management-plan_en.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Datopotamab deruxtecan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](Datopotamab OR Dato-DXd OR DS-1062a OR DS-1062)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Datopotamab* OR Dato-DXd OR (Dato DXd) OR DatoDXd OR DS-1062* OR (DS 1062*) OR DS1062*

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

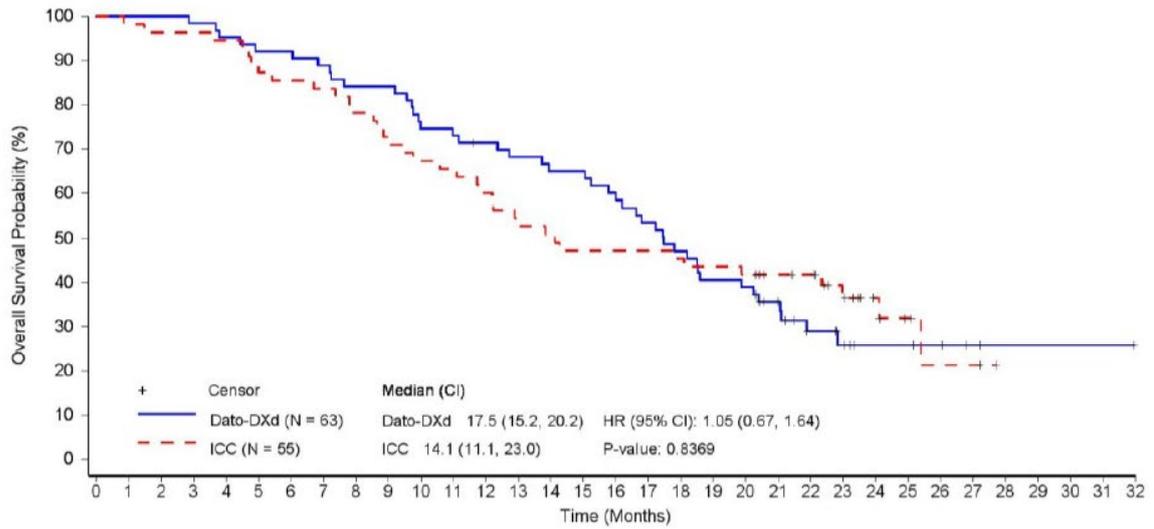
Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Datopotamab, Dato-DXd, DatoDXd, DS-1062, DS1062, DS-1062a, DS1062a[Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven für Fragestellung 1

I Anhang B.1 Gesamtüberleben



Patients still at risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	
Dato-DXd (N = 63)	63	63	63	62	60	58	58	56	53	53	47	46	44	42	40	40	37	33	29	25	24	17	11	8	5	5	4	2	1	1	1	1	0	
ICC (N = 55)	55	54	53	53	52	48	47	46	43	40	37	36	33	29	28	26	26	26	26	25	24	23	20	19	13	8	4	2	2	0	0	0	0	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.2 Schwerwiegende UEs

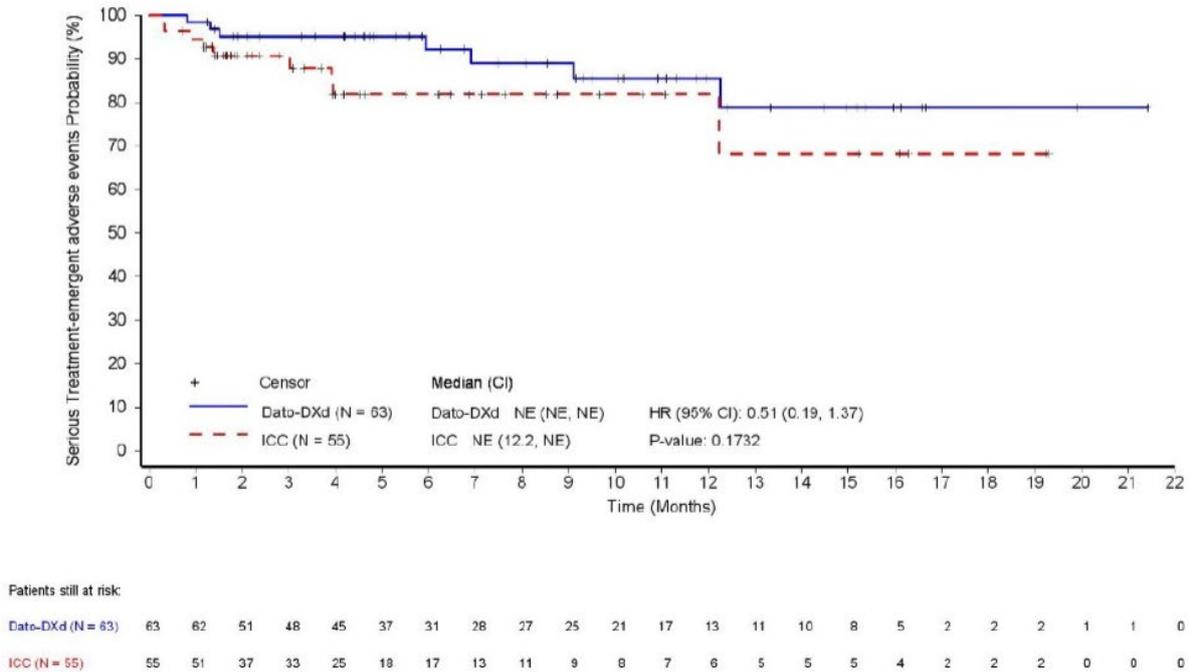


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende UEs in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.3 Schwere UEs

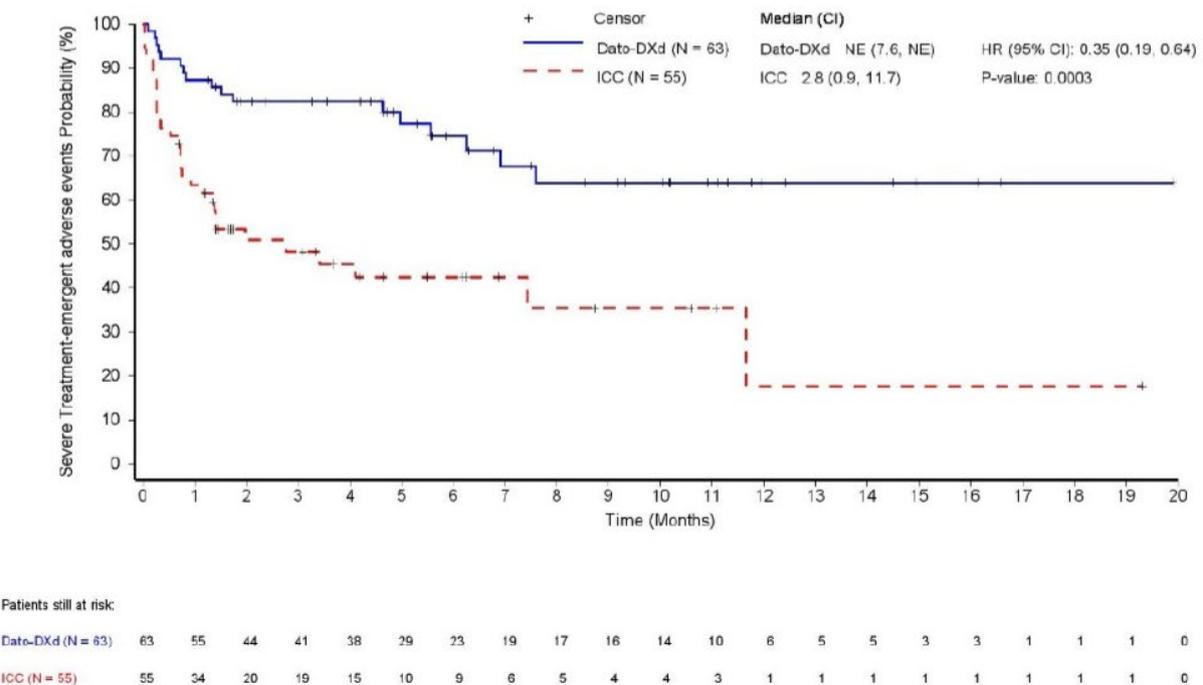
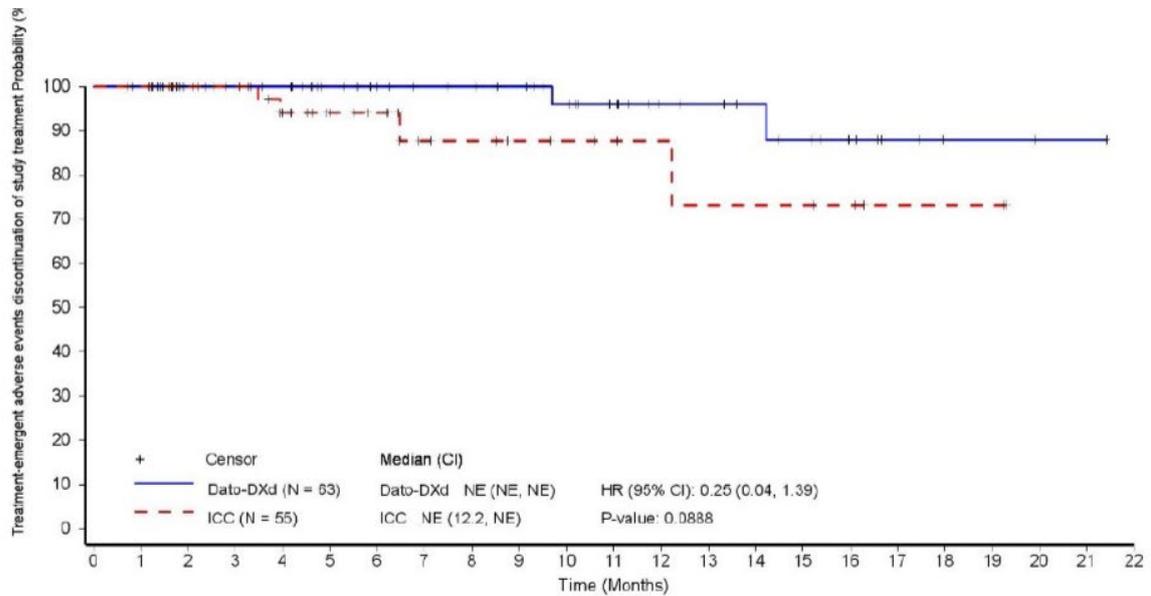


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.4 Abbruch wegen UEs

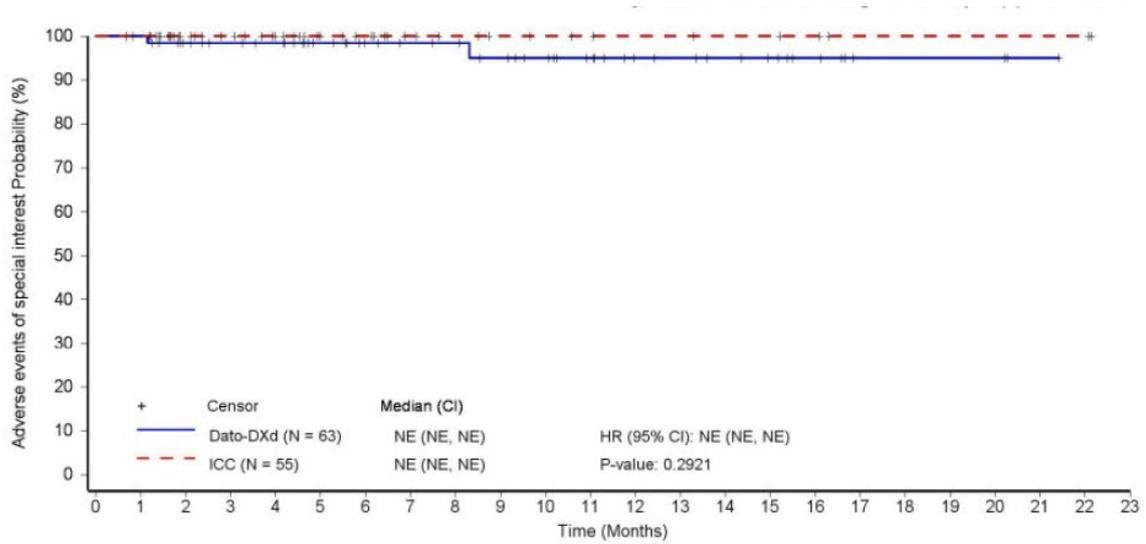


Patients still at risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Dato-DXd (N = 63)	63	63	54	50	47	39	33	31	30	28	24	20	15	14	12	10	7	4	2	2	1	1	0
ICC (N = 55)	55	53	40	36	28	20	18	12	11	9	8	7	6	5	5	5	4	2	2	2	0	0	0

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.5 ILD und Pneumonitis (UEs)

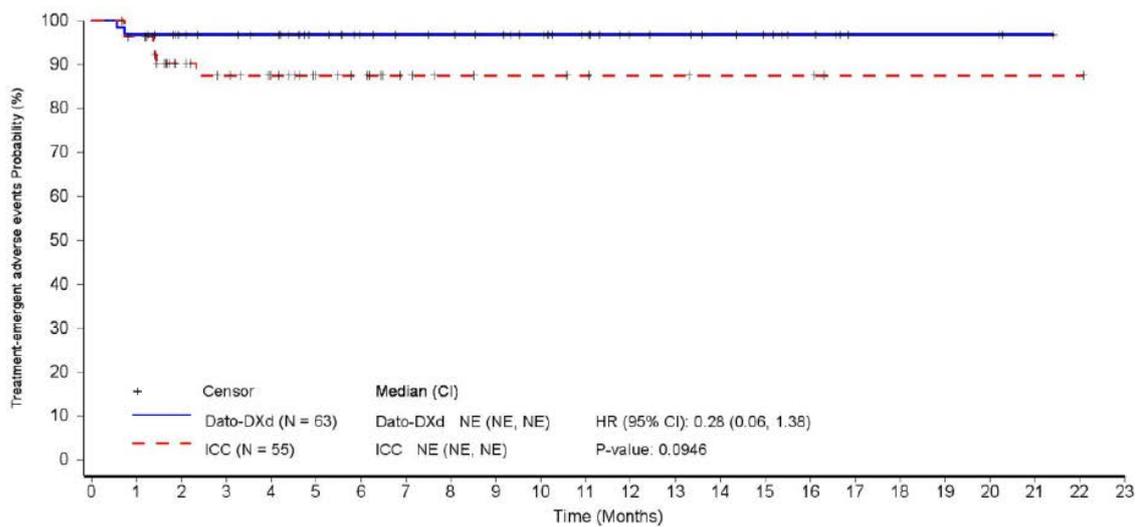


Patients still at risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dato-DXd (N = 63)	63	63	54	50	47	39	33	31	30	27	24	20	15	14	12	10	7	3	3	3	3	1	0	0
ICC (N = 55)	55	53	40	36	30	20	18	13	11	9	8	7	6	6	5	5	4	2	2	2	2	2	2	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD und Pneumonitis (UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.6 Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)

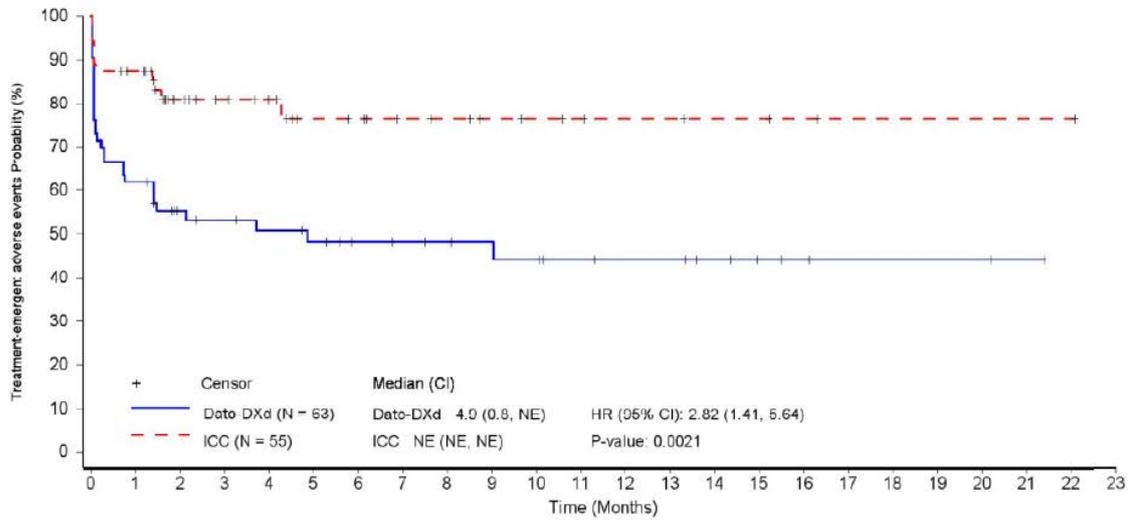


Patients still at risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dato-DXd (N = 63)	63	61	52	49	46	38	33	31	30	28	25	20	15	14	12	10	7	3	3	3	3	1	0	0
ICC (N = 55)	55	51	35	31	26	16	14	9	7	6	6	5	4	4	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.7 Übelkeit (PT, UEs)

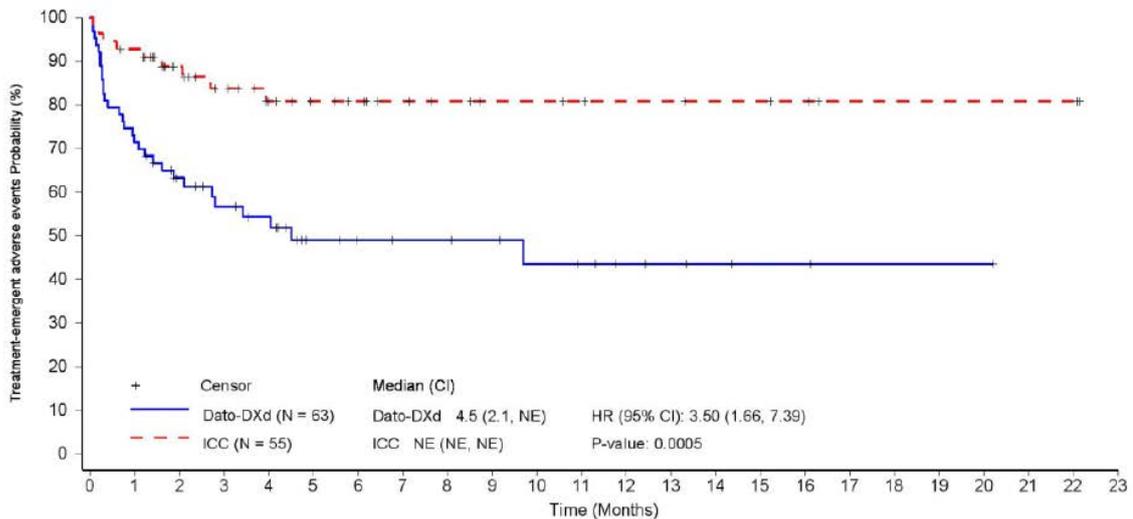


Patients still at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dato-DXd (N = 63)	63	39	26	24	21	19	15	14	13	12	11	9	8	8	6	4	3	2	2	2	2	1	0	0
ICC (N = 55)	55	46	30	26	22	14	13	10	9	7	6	5	4	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.8 Stomatitis (PT, UEs)

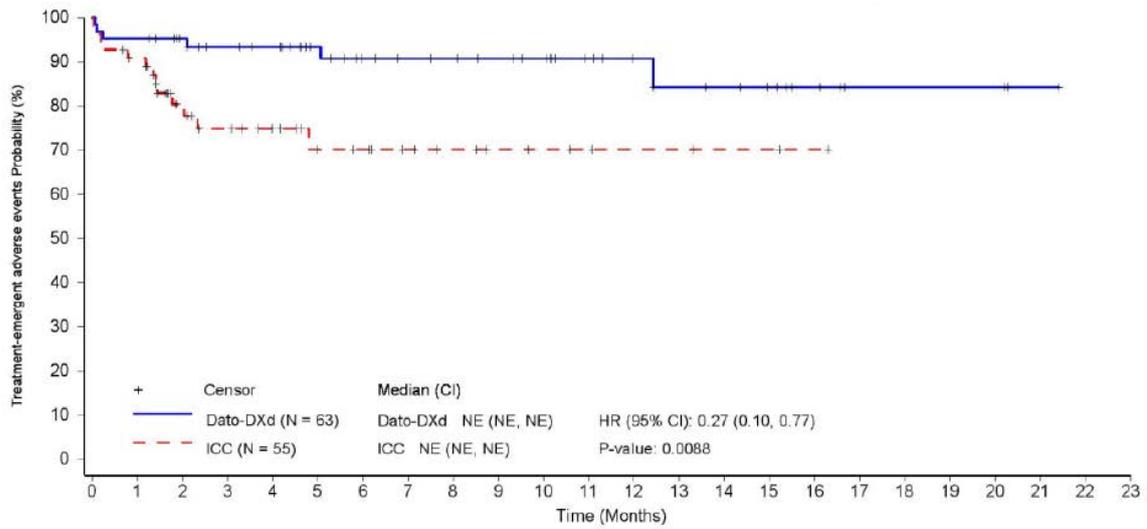


Patients still at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dato-DXd (N = 63)	63	45	31	25	22	14	12	11	11	10	8	7	5	4	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0
ICC (N = 55)	55	50	37	31	24	17	15	12	10	8	8	7	6	6	5	5	4	2	2	2	2	2	2	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.9 Appetit vermindert (PT, UEs)

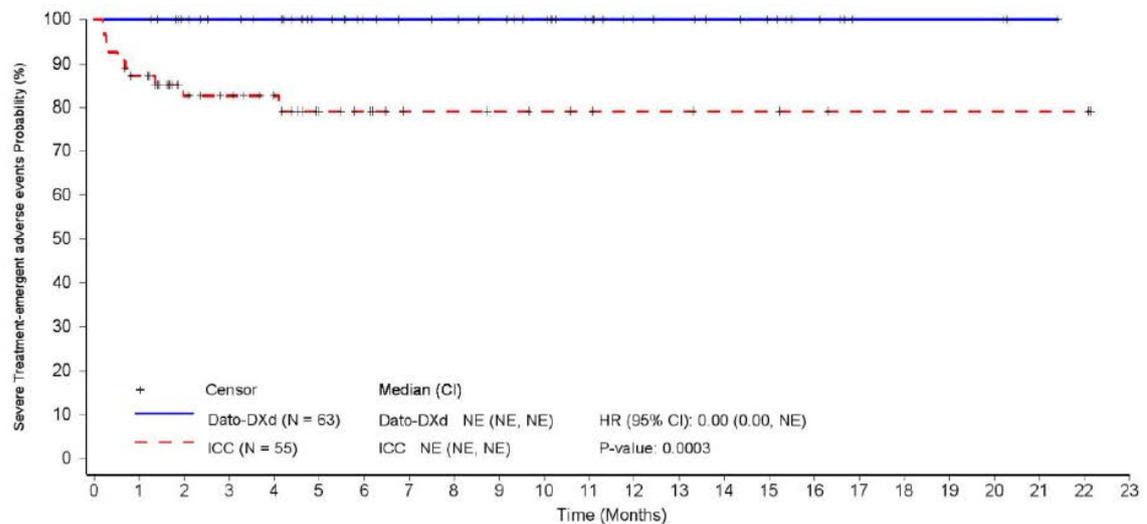


Patients still at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dato-DXd (N = 63)	63	60	51	46	43	35	29	27	26	24	22	17	14	12	11	9	6	3	3	3	3	1	0	0
ICC (N = 55)	55	48	30	25	20	14	13	10	8	6	5	4	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Appetit vermindert (PT, UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang B.10 Neutropenie (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Dato-DXd (N = 63)	63	63	54	50	47	39	33	31	30	28	25	20	15	14	12	10	7	3	3	3	3	1	0	0
ICC (N = 55)	55	46	32	29	24	15	13	9	9	8	7	6	5	5	4	4	3	2	2	2	2	2	2	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Neutropenie (PT, schwere UEs) in der Studie TROPION-Breast01 für die relevante Teilpopulation (Datenschnitt 24.07.2024)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 55
TROPION-Breast01		
Gesamtrate UEs	61 (96,8)	53 (96,4)
Gastrointestinal disorders	47 (74,6)	32 (58,2)
Nausea	32 (50,8)	11 (20,0)
Stomatitis	30 (47,6)	9 (16,4)
Constipation	25 (39,7)	10 (18,2)
Vomiting	14 (22,2)	5 (9,1)
Diarrhoea	5 (7,9)	8 (14,5)
Abdominal pain	4 (6,3)	6 (10,9)
General disorders and administration site conditions	38 (60,3)	26 (47,3)
Fatigue	16 (25,4)	11 (20,0)
Asthenia	11 (17,5)	10 (18,2)
Pyrexia	7 (11,1)	6 (10,9)
Infections and infestations	38 (60,3)	23 (41,8)
COVID-19	15 (23,8)	8 (14,5)
Upper respiratory tract infection	3 (4,8)	6 (10,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	36 (57,1)	24 (43,6)
Alopecia	27 (42,9)	17 (30,9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (3,2)	6 (10,9)
Eye disorders	36 (57,1)	10 (18,2)
Dry eye	20 (31,7)	4 (7,3)
Punctate keratitis	9 (14,3)	3 (5,5)
Blepharitis	9 (14,3)	2 (3,6)
Investigations	26 (41,3)	25 (45,5)
Aspartate aminotransferase increased	13 (20,6)	12 (21,8)
Alanine aminotransferase increased	9 (14,3)	10 (18,2)
Weight decreased	7 (11,1)	5 (9,1)
Neutrophil count decreased	4 (6,3)	11 (20,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (33,3)	10 (18,2)
Cough	8 (12,7)	4 (7,3)
Blood and lymphatic system disorders	15 (23,8)	24 (43,6)
Anaemia	12 (19,0)	14 (25,5)
Neutropenia	4 (6,3)	16 (29,1)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 55
Metabolism and nutrition disorders	15 (23,8)	21 (38,2)
Decreased appetite	6 (9,5)	13 (23,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (22,2)	16 (29,1)
Pain in extremity	4 (6,3)	6 (10,9)
Nervous system disorders	11 (17,5)	17 (30,9)
Headache	4 (6,3)	7 (12,7)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (11,1)	3 (5,5)
Vascular disorders	6 (9,5)	6 (10,9)
Hepatobiliary disorders	1 (1,6)	6 (10,9)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 55
TROPION-Breast01		
Gesamtrate SUEs	7 (11,1)	9 (16,4)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	3 (5,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin
 c. MedDRA-Version 26.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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: Systemorgan-klasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 55
TROPION-Breast01		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	17 (27,0)	31 (56,4)
Gastrointestinal disorders	7 (11,1)	4 (7,3)
Investigations	4 (6,3)	11 (20,0)
Neutrophil count decreased	0 (0)	7 (12,7)
Infections and infestations	3 (4,8)	4 (7,3)
General disorders and administration site conditions	2 (3,2)	5 (9,1)
Fatigue	1 (1,6)	4 (7,3)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1,6)	14 (25,5)
Neutropenia	0 (0)	10 (18,2)
Leukopenia	0 (0)	3 (5,5)
Hepatobiliary disorders	0 (0)	3 (5,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin</p> <p>c. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>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</p>		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Datopotamab deruxtecan vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Datopotamab deruxtecan N = 63	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 55
TROPION-Breast01		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (3,2)	4 (7,3)
Eye disorders	1 (1,6)	0 (0)
Punctate keratitis	1 (1,6)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	1 (1,8)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0)	1 (1,8)
Hepatobiliary disorders	0 (0)	1 (1,8)
Hepatic function abnormal	0 (0)	1 (1,8)
Infections and infestations	0 (0)	1 (1,8)
COVID-19	0 (0)	1 (1,8)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (1,8)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	1 (1,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1,6)	0 (0)
Pneumonitis	1 (1,6)	0 (0)
a. Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 Dato-DXd beschrieben.

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

*Dato-DXd muss von einem/r Ärzt*in verordnet und unter der Aufsicht eines/r Ärzt*in angewendet werden, der/die Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat.*

*Patient*innen zur Behandlung eines inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER-2 negativen Brustkrebs müssen basierend auf einem dokumentierten HER2-negativen Ergebnis ausgewählt werden, das – falls verfügbar – mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung oder durch einen alternativen validierten Test ermittelt wurde.*

Dosierung

*Die empfohlene Dosis Dato-DXd beträgt 6,0 mg/kg (bis maximal 540 mg bei Patient*innen ≥ 90 kg) Körpergewicht 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 den in der Fachinformation von Dato-DXd aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung erfordern.

Die Dosis von Dato-DXd darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Dato-DXd enthält eine zytotoxische Komponente und muss unter der Aufsicht eines/einer Ärzt*in angewendet werden, der/die Erfahrung mit der Anwendung von Zytostatika hat. Es sind geeignete Verfahren für die Zubereitung, Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen und zytotoxischen Arzneimitteln anzuwenden (siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation).*

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

*Bei Patient*innen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD), einschließlich Pneumonitis, berichtet worden (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 durchzuführen. Die Konsultation eines/r Pneumolog*in muss in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 1) muss eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Die Behandlung mit Dato-DXd muss bis zur Erholung auf Schweregrad 0 verzögert werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in der Fachinformation wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 2 oder höher) ist umgehend eine systemische Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die systemische Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Dato-DXd muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Schweregrad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und müssen sorgfältig überwacht werden.*

Keratitis

Dato-DXd kann unerwünschte Wirkungen auf der Augenoberfläche, einschließlich Keratitis, verursachen. Die Anzeichen und Symptome einer Keratitis können trockenes Auge, verstärkte Tränensekretion, Photophobie und Sehstörungen umfassen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

*Die Patient*innen sind anzuweisen, zur Prophylaxe mehrmals täglich konservierungsmittelfreie, befeuchtende Augentropfen zu verwenden. Den Patient*innen ist zu raten, keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, diese werden ihnen von einem/r Augenarzt*in verordnet. Bei neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden okulären Anzeichen und Symptomen, die auf eine Keratitis hindeuten könnten, sind die Patient*innen umgehend zu einer entsprechenden augenärztlichen Untersuchung zu*

überweisen. Die Keratitis muss überwacht werden, und wenn die Diagnose bestätigt wird, muss die Dosis verzögert, reduziert oder Dato-DXd dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Hornhauterkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patient*innen mit vorbestehender Keratitis sind sorgfältig zu überwachen.*

Stomatitis

*Bei Patient*innen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, sind Fälle von Stomatitis, einschließlich Mundgeschwüre und orale Mukositis, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

Zusätzlich zu einer guten Mundhygiene wird zu Beginn und während der Behandlung mit Dato-DXd die tägliche Anwendung einer steroidhaltigen Mundspülung (z. B. Dexamethason orale Lösung 0,1 mg/ml 4-mal täglich oder eine ähnliche steroidhaltige Mundspülung) zur Prophylaxe und Behandlung empfohlen. Wenn es klinisch angezeigt ist, können Antimykotika gemäß den nationalen Leitlinien in Betracht gezogen werden. Falls keine prophylaktische steroidhaltige Mundspülung zur Verfügung steht, wird die Verwendung einer milden Mundspülung (z. B. eine alkoholfreie und/oder bikarbonathaltige Mundspülung) gemäß den nationalen Leitlinien empfohlen. Außerdem kann in Betracht gezogen werden, während der Infusion kleine Eiswürfel oder Eiswasser im Mund zu behalten. Beim Auftreten einer Stomatitis kann die Häufigkeit der Mundspülungen erhöht und/oder es können andere topische Behandlungen angewendet werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung kann die Dosis verzögert, reduziert oder Dato-DXd dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Embryofetale Toxizität

Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkmechanismus kann die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Dato-DXd zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Dato-DXd-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd 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 oder stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Dato-DXd bei Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).*

Risikomanagement-Plan

Der RMP benennt potenzielle und wichtige Risiken von Dato-DXd und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.16
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.21
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.22	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.23
II 2.2 Verbrauch.....	II.23
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.23
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.24
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.25
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.27
II 2.7 Versorgungsanteile	II.31
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.32
II 4 Literatur	II.33

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 3.....	II.10
Tabelle 2: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 4.....	II.11
Tabelle 3: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 5.....	II.12
Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.21
Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.27

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
M2Q	mindestens 2 Quartale
nab	albumingebundene Nanopartikel-Formulierung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEG	Polyethylenglycol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
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 Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor(HR)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem Mammakarzinom angewendet, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) werden im Anwendungsgebiet alle Patientinnen und Patienten übergeordnet als HER2-negativ bezeichnet. Davon sind Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom (Immunhistochemie[IHC] 0) und mit HER2-low Mammakarzinom (IHC 1+ oder IHC 2+ / In-situ-Hybridisierung[ISH]–) umfasst. Diese Bezeichnungen werden in der vorliegenden Bewertung zur Unterscheidung der 3 Patientengruppen verwendet, die sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben:

- Erwachsene mit HER2-0 Mammakarzinom, die 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit HER2-low Mammakarzinom, die 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 2)
- Erwachsene mit HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, die mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 3)

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.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

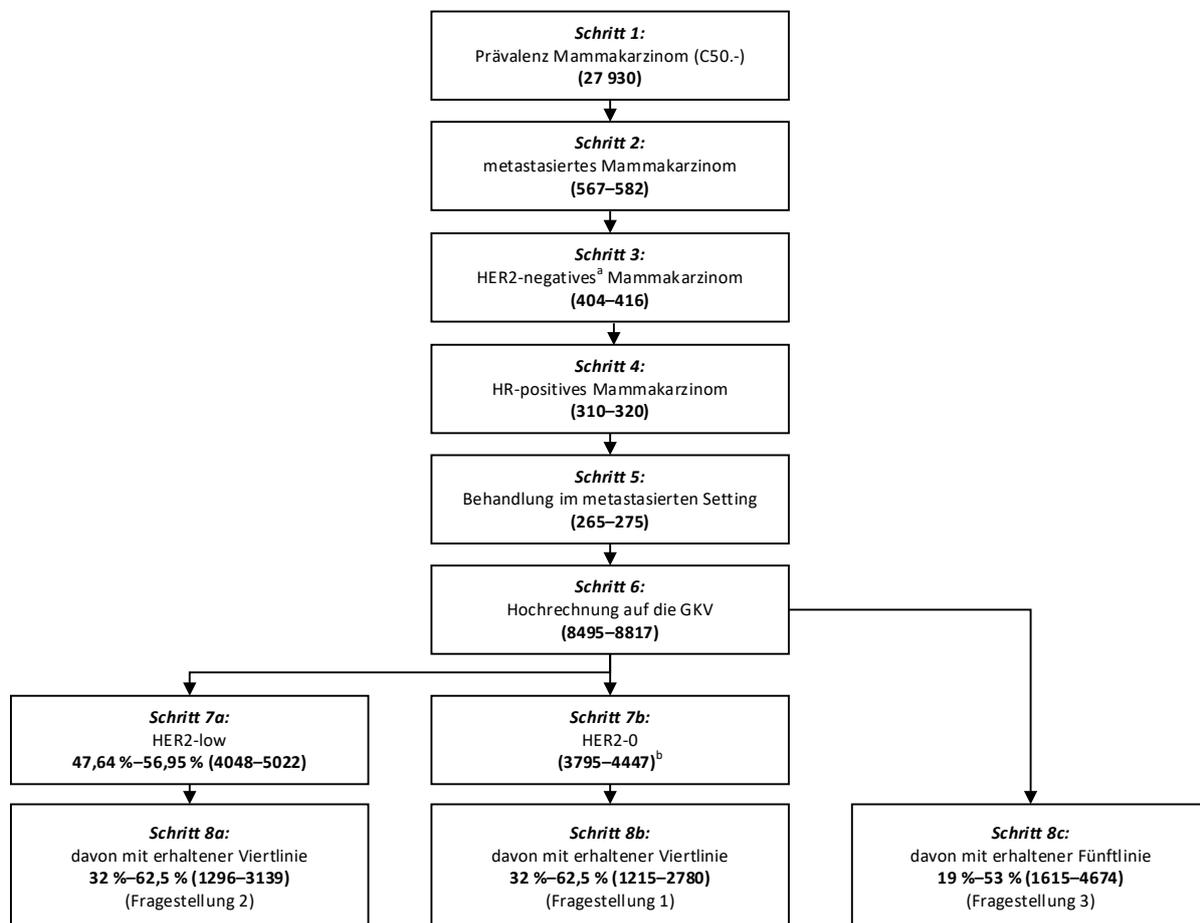
Der pU beschreibt, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, neben 2 weiteren spezifischen zielgerichteten Therapieoptionen, lediglich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung steht. Daher

besteht laut pU aufgrund von chemotherapieassoziierten Toxizitäten ein therapeutischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen mit gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) liefert der pU 2 Ansätze (A [auf Basis einer literaturbasierten Herleitung] und B [auf Basis einer Routinedatenanalyse sowie von Literatur]). Für seine Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation verwendet der pU jedoch ausschließlich Ansatz B. Die zugehörigen Schritte werden in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt fett gedruckt in Klammern

a. klassische Einteilung: umfasst sowohl HER2-0 als auch HER2-low

b. Differenz aus den Patientenzahlen aus Schritt 6 und 7a

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

Ausgangsbasis

Die Herleitung der Patientenzahlen basiert zunächst in den Schritten 1 bis 6 auf einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2]. Zum Zeitpunkt der Analyse enthielt die DADB Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen zu ca. 4,1 Millionen GKV-Versicherten. Der Erhebungszeitraum wurde von 2014 bis 2022 definiert.

Schritt 1: Prävalenz Mammakarzinom (C50.-)

Zunächst schließt der pU die Versicherten ein, die mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder 2 stationäre Nebendiagnosen in mindestens 2 Quartalen (M2Q) innerhalb von 365 Tagen in den Berichtsjahren 2014 bis 2022 mit dem folgenden Code gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufweisen:

- C50.- (Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma])

Anschließend bildet der pU aus der Anzahl der Versicherten mit einer Mammakarzinom-Diagnose (C50.-) in den Jahren 2018 bis 2022 einen Mittelwert, den er auch für das Jahr 2025 ansetzt. Der pU weist für das Jahr 2025 so eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 27 930 Patientinnen und Patienten mit einer Mammakarzinom-Diagnose aus.

Schritt 2: metastasiertes Mammakarzinom

Dem pU zufolge wurden in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom identifiziert. Für die Patientinnen und Patienten mit einer neu aufgetretenen Metastasen-Diagnose musste mindestens ein vollversichertes Beobachtungsjahr ohne Metastase vor der Diagnose der 1. Metastase vorliegen. Dazu bestimmt der pU zunächst die folgenden Aufgreifkriterien:

- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder 2 stationäre Nebendiagnosen in mindestens 2 Quartalen innerhalb von 365 Tagen oder
- wenn die Patientinnen und Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der 1. Metastasen-Diagnose verstarben, war die Dokumentation von 1 stationären Diagnose oder 1 gesicherten ambulanten Diagnose ausreichend

Für die Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Mammakarzinom berücksichtigt der pU außerdem die folgenden ICD-10-GM-Codes:

- C77.- (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten), exklusive: C77.3 (Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität) und C77.9 (Lymphknoten, nicht näher bezeichnet)

- C78.- (Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane)
- C79.- (Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen)

Für seine Hauptanalyse (obere Grenze) berücksichtigt der pU die oben genannten ICD-10-Codes, für die zusätzliche Durchführung einer restriktiven Sensitivitätsanalyse (untere Grenze) verwendet der pU nur die beiden letztgenannten ICD-10-GM-Codes (C78.- und C79.-) als Aufgreifkriterien.

Anschließend bildet der pU aus der Anzahl der Versicherten mit den Diagnosen der entsprechenden ICD-10-Codes der Hauptanalyse sowie der Sensitivitätsanalyse eine Spanne. Er berechnet sowohl in der unteren als auch in der oberen Grenze den Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022. Der pU weist so für das Jahr 2025 eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 567 bis 582 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom aus.

Schritt 3: HER2-negatives¹ Mammakarzinom

Um die Patientinnen und Patienten mit einem HER2-negativen¹ Mammakarzinom zu identifizieren, schließt der pU jene Patientinnen und Patienten aus, die mit einem gegen HER2 gerichteten Wirkstoff innerhalb der Berichtsjahre 2014 bis 2022 nach der 1. Mammakarzinom-Diagnose behandelt wurden. Diese wurden laut pU über die folgenden Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes² sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert, da diese laut pU zum Zeitpunkt des Endes der Datenbankerhebung im Jahr 2022 ausschließlich für das HER2-positive Mammakarzinom zugelassen waren (siehe Tabelle 1).

¹ klassische Einteilung: umfasst sowohl HER2-0 als auch HER2-low

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2022 [3].

Tabelle 1: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 3

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Lapatinib	L01XE07, L01EH01	–
Neratinib	L01XE45, L01EH02	6-00c.b
Pertuzumab	L01XC13, L01FD02	6-007.9
Pertuzumab/Trastuzumab	L01XY02, L01FY01	–
Trastuzumab	L01XC03, L01FD01	6-001.k, 6-001.m, 6-001.7, 8-012.h
Tucatinib	L01EH03	6-00f.k
Trastuzumab emtansin	L01XC14, L01FD03	6-007.d
Trastuzumab deruxtecan	L01XC41, L01FD04	6-00f.j
Sacituzumab govitecan	L01FX17	6-00f.8

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Anschließend bildet der pU erneut aus der Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2018 bis 2022 mit einem der in Tabelle 1 genannten Wirkstoffe behandelt wurden, den Mittelwert und weist so für das Jahr 2025 eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 404 bis 416 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem¹ metastasiertem Mammakarzinom aus.

Schritt 4: HR-positives Mammakarzinom

In diesem Schritt schränkt der pU auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die in den Berichtsjahren 2018 bis 2022 mindestens 1 endokrine Therapie entweder in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor oder als Monotherapie erhalten haben und bildet anschließend den Mittelwert aus den resultierenden Patientenzahlen. Die Patientinnen und Patienten greift der pU über die folgenden Wirkstoffe und zugehörigen ATC-Codes bzw. OPS auf (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 4

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Abemaciclib	L01XE50, L01EF03	6.00b.0
Palbociclib	L01XE33, L01EF01	6-009.j
Ribociclib	L01XE42, L01EF02	6-00a.f
Tamoxifen	L02BA01	–
Fulvestrant	L02BA03	–
Anastrozol	L02BG03	–
Letrozol	L02BG04	–
Exemestan	L02BG06	–
Leuprorelin	L02AE02	–
Goserelin	L02AE03	–
Triptorelin	L02AE04	–

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Unter Berücksichtigung dieser Aufgreifkriterien gibt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 310 bis 320 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5: Behandlung im metastasierten Setting

Zunächst ermittelt der pU in diesem Schritt die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Verschreibung im metastasierten Setting, also innerhalb von 365 Tagen nach ihrer 1. Metastasen-Diagnose, erhalten haben. Dies greift er über die folgenden Wirkstoffe und zugehörigen ATC-Codes bzw. OPS auf (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 5
 (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Abemaciclib	L01XE50, L01EF03	6.00b.0
Palbociclib	L01XE33, L01EF01	6-009.j
Ribociclib	L01XE42, L01EF02	6-00a.f
Tamoxifen	L02BA01	–
Fulvestrant	L02BA03	–
Anastrozol	L02BG03	–
Letrozol	L02BG04	–
Exemestan	L02BG06	–
Leuprorelin ^a	L02AE02	–
Goserelin ^a	L02AE03	–
Triptorelin ^a	L02AE04	–
Carboplatin	L01XA02	–
Cisplatin	L01XA01	–
Cyclophosphamid	L01AA01	–
Epirubicin	L01DB03	–
Capecitabin	L01BC06	–
Bevacizumab	L01XC07, L01FG01	6-002.9, 8-013.9
Gemcitabin	L01BC05	6-001.1, 8-012.5
Vinorelbin	L01CA04	–
Mitoxantron	L01DB07	–
Eribulin	L01XX41	6-006.5
Vinblastin	L01CA01	–
Vincristin	L01CA02	–
Mitomycin	L01DC03	–
Methotrexat	L01BA01	–
5-Fluorouracil	L01BC02, L01BC52	–
Doxorubicin	L01DB01	6-001.b, 6-002.8, 8-012.q
Docetaxel	L01CD02	6-002.h, 8-013.h
Paclitaxel	L01CD01	6-001.f, 6-005.d, 8-83b.03/ .04/ .05/ .06
unspezifische Chemotherapie ^b	–	8-542/3/4
Talazoparib	L01XX60, L01XK04	6-00d.j
Olaparib	L01XX46, L01XK01	6-009.0
Atezolizumab	L01XC32, L01FF05	6-00a.1
Pembrolizumab	L01XC18, L01FF02	6-009.3
Everolimus	L01XE10, L01EG02, L04AA18	6-005.8, 8-83b.0b/ .02
Elacestrant	L02BA04	–

Tabelle 3: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 5 (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Capiversatib	L01EX27	–
Alpelisib	L01EM03	6-00d.2

a. nur in Verbindung mit einer anderen endokrinbasierten Therapie
b. Sonder-PZN für zytostatische Zubereitungen: 09999092, 06460866, 06460872
ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; PZN: Pharmazentralnummer

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU – ebenfalls basierend auf dem Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022 – zunächst eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 270 bis 280 Patientinnen und Patienten.

Zudem gibt der pU an, nur jene Patientinnen und Patienten aufzugreifen, bei denen eindeutig zugeordnet werden kann, dass ihre Therapie im metastasierten Setting erfolgt ist. Dazu wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen die Therapie bereits mehr als 90 Tage vor der 1. Metastasierung gestartet wurde, sowie jene, bei denen die Therapie 90 Tage nach der 1. Metastasierung nicht gewechselt bzw. nie geändert wurde. Auf Basis dieser weiteren Ausschlusskriterien ermittelt der pU – ebenfalls basierend auf der Berechnung des Mittelwertes der Jahre 2018 bis 2022 – eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 265 bis 275 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Hochrechnung auf die GKV

Zunächst bestimmt der pU die nach Alters- und Geschlechtsgruppen definierten Hochrechnungsfaktoren für die Berichtsjahre 2014 bis 2022. Die Hochrechnungsfaktoren setzen sich laut pU jeweils aus dem Quotienten der Anzahl der GKV-Versicherten je Jahr und der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der DADB [2] mit Krankenversicherungsschutz in der Mitte desselben Kalenderjahres (01.07.JJJJ) sowie mit Krankenversicherungsschutz im gesamten Vorjahr zusammen.

Der pU berechnet den Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022 und setzt diesen für das Jahr 2025 an. Somit gibt der pU eine auf das Jahr 2025 hochgerechnete Anzahl in der GKV von 8495 bis 8817 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 7: HER2-0 oder HER2-low

Aufgrund der vom G-BA definierten Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) unterteilt der pU in diesem Schritt zunächst die Population aus Schritt 6 in Patientinnen und Patienten mit HER2-0 (IHC 0) oder HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH-) Mammakarzinom.

Schritt 7a: HER2-low

In diesem Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-low-Rezeptorstatus aufweisen und gibt hierfür eine Spanne von 47,64 % bis 56,95 % an.

Die untere Grenze ermittelt der pU auf Basis einer Publikation von Gampenrieder et al. [4] zu einer Auswertung des multizentrischen österreichischen Registers zu metastasierten Mammakarzinomen 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 metastasiertes Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Der pU beschreibt, dass 1058 Patientinnen und Patienten einen HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus aufwiesen, wovon wiederum bei 504 (47,64 %) von ihnen der Rezeptorstatus HER2-low war.

Die obere Grenze entnimmt der pU einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) nach IHC-Status zu Mammakarzinomerkrankungen, die von 1998 bis 2020 im Einzugsgebiet des TRM aufgetreten sind [5]. 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 überträgt die Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 6 und ermittelt so eine Anzahl von 4048 bis 5022 Patientinnen und Patienten mit einem HER2-low Mammakarzinom in der GKV im Jahr 2025.

Schritt 7b: HER2-0

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Rezeptorstatus bildet der pU die Differenz aus den Patientenzahlen aus Schritt 6 (8495 bis 8817) und Schritt 7a (4048 bis 5022). Der pU ermittelt so eine Anzahl von 3795 bis 4447 Patientinnen und Patienten mit einem HER2-0 Mammakarzinom in der GKV im Jahr 2025.

Schritt 8: Behandlung in weiteren Therapielinien

Mit Bezug auf das Anwendungsgebiet [1] führt der pU aus, dass Datopotamab deruxtecan für Patientinnen und Patienten in Betracht kommt, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens 1 Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt II 1.1). Unter Berücksichtigung der 3 Patientengruppen (siehe Abschnitt II 1.1) befinden sich dem pU zufolge die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 in der Viertlinie (Schritte 8a und 8b) und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 in der Fünftlinie (Schritt 8c). Dabei geht der pU implizit davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten 2 endokrine Therapielinien erhalten haben.

Schritt 8a: erhaltene Viertlinie (Patientenpopulation der Fragestellung 2)

In diesem Schritt grenzt der pU auf die Patientinnen und Patienten mit HER2-low Mammakarzinom ein, die in der fortgeschrittenen Situation bereits 2 endokrine Therapien und 1 Chemotherapielinie erhalten haben. Dies operationalisiert der pU über den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinie erhalten haben:

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinientherapie erhalten, verweist der pU auf die Ergebnisse einer prospektiven deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) von Fietz et al. [6]. Die Publikation enthält Angaben zu 1395 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die im Zeitraum der Jahre 2007 bis 2015 zum Zeitpunkt des Starts der Erstlinientherapie im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Von diesen Patientinnen wiesen 754 einen HR-positiven, HER2-negativen¹ Rezeptorstatus auf. Für die Anteilswerte der jeweiligen Therapielinie in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus beziehen sich die Angaben des pU auf 445 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem¹ Rezeptorstatus. Durch computerbasiertes, grafisches Ablesen gibt der pU einen Anteilswert von 32 % der Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom an, die in der Erstlinie palliativ behandelt wurden und eine weitere systemische Therapie (Chemotherapie oder endokrine Therapie) in der Viertlinie erhalten haben. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für die untere Grenze. Zudem liest er aus der Publikation erneut computerbasiert 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 dem Anteilswert der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 62,5 % als obere Grenze an.

Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 7a und ermittelt so eine Anzahl von 1296 bis 3139 Patientinnen und Patienten mit HER2-low Mammakarzinom, die eine Viertlinientherapie erhalten haben, in der GKV (Fragestellung 2).

Schritt 8b: erhaltene Viertlinie (Patientenpopulation der Fragestellung 1)

In diesem Schritt grenzt der pU auf die Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom ein, die in der fortgeschrittenen Situation bereits 2 endokrine Therapien und 1 Chemotherapielinie erhalten haben. Dies operationalisiert der pU ebenfalls über den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinie erhalten haben:

Dazu bestimmt der pU erneut den Anteilswert für Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinientherapie erhalten, und zieht dafür wieder die Auswertung des TMK von Fietz et al. [6] (siehe Schritt 8a) heran. Auf Basis der Auswertung ermittelt der pU – identisch zur Bestimmung der Anteilswerte in Schritt 8a – eine Spanne von 32 % bis 62,5 % für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HR-positivem,

HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die eine Viertlinientherapie (Chemotherapie oder endokrine Therapie) erhalten haben.

Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 7b und ermittelt so eine Anzahl von 1215 bis 2780 Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Viertlinientherapie erhalten haben, in der GKV (Fragestellung 1).

Schritt 8c: erhaltene Fünftlinie (Patientenpopulation der Fragestellung 3)

In diesem Schritt grenzt der pU auf die Patientinnen und Patienten mit HER2-0 und HER2-low Mammakarzinom ein, die in der fortgeschrittenen Situation bereits 2 endokrine Therapien und mindestens 2 Chemotherapielinien erhalten haben. Dies operationalisiert der pU über den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Fünftlinie erhalten haben:

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Fünftlinientherapie erhalten haben, zieht der pU erneut die Auswertung des TMK von Fietz et al. [6] (siehe Schritte 8a und 8b) heran. Auf Basis der Auswertung entnimmt der pU einen Anteilswert von 19 % der Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die in der Erstlinie palliativ behandelt wurden und eine weitere systemische Therapie (Chemotherapie oder endokrine Therapie) in der Fünftlinie erhalten haben. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für die untere Grenze. Zudem liest er aus der Publikation computerbasiert grafisch ab, dass weitere 34 % (eigene Berechnung) der Patientinnen in der Fünftlinie nicht mehr nachverfolgbar waren oder für sie eine Fünftlinientherapie potenziell infrage kam. Für die obere Grenze addiert der pU diesen Anteilswert zu dem Anteilswert der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 53 % als obere Grenze an.

Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 6 und ermittelt so eine Anzahl von 1615 bis 4674 Patientinnen und Patienten, die eine Fünftlinientherapie erhalten haben, in der GKV (Fragestellung 3).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch nur bedingt nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

Maßgeblich hierfür ist, dass der pU bei seiner Herleitung basierend auf der Auswertung der DADB [2] ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im inoperablen oder metastasierten Stadium befanden und ebenfalls im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Datopotamab deruxtecan infrage kommen, werden durch dieses Vorgehen nicht aufgegriffen. Darüber hinaus bleiben durch das Vorgehen des pU

auch jene Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die ihre endokrine Therapie in einem nicht fortgeschrittenen Stadium erhalten haben und nach Progression in das fortgeschrittene Stadium mindestens eine Chemotherapielinie erhalten haben und im Betrachtungsjahr nun für eine Therapie mit Datopotamab deruxtecan infrage kommen. Zudem bleiben in der Herleitung des pU Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen (nicht metastasierten) Mammakarzinom unberücksichtigt, da der pU in seiner Herleitung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom aufgreift, was der pU auch selbst anmerkt.

Im Folgenden werden weitere kritische Aspekte zur Herleitung der Patientenzahlen adressiert.

Zu Schritt 2: metastasiertes Mammakarzinom

Der pU berücksichtigt zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom die ICD-10-GM-Codes C77.- (ohne C77.3 und C77.9 und nur im Rahmen seiner Hauptanalyse), C78.- sowie C79.-. Die vom pU berücksichtigte Auswahl an ICD-10-GM-Codes ist größtenteils nachvollziehbar, wobei unklar ist, ob in jedem Fall eine Metastasierung über eine ICD-10-Diagnose C77.-, C78.- oder C79.- dokumentiert wird. Es ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass unter dem vom pU nicht herangezogenen ICD-10-GM-Code C77.9 (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet) potenziell auch Fälle mit Metastasen aufzufinden sein können.

Zu Schritt 3: HER2-negatives¹ Mammakarzinom

Laut pU werden in diesem Schritt Wirkstoffe ausgewählt, die ausschließlich als Therapie für das HER2-positive Mammakarzinom im Jahr 2022 zugelassen sind. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der vom pU berücksichtigte Wirkstoff Sacituzumab govitecan gemäß der Fachinformation [7] für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem¹ – nicht jedoch HER2-positivem – Mammakarzinom zugelassen ist. Das Ausschließen der Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit diesem Wirkstoff erhalten haben, ist demnach nicht sachgerecht.

Zu den Schritten 7a und 7b: HER2-low bzw. HER2-0

Es besteht Unsicherheit bei den vom pU herangezogenen Anteilswerten für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-low-Mammakarzinom aus der Quelle Gampenrieder et al. [4]. Wie von den Autoren selbst angemerkt, wurde bei der Feststellung des Rezeptorstatus kein zentraler HER2-Diagnostetest 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 das Mammakarzinom 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 mit HER2-low-Mammakarzinom Angaben aus einer Auswertung des TRM nach IHC-Status zu Mammakarzinomerkrankungen [5]. Dabei wird ein HER2-low-Mammakarzinom mittels des IHC-Status 1 und 2 klassifiziert, das Kriterium ISH- bleibt dabei unberücksichtigt.

Da die Patientenzahlen in Schritt 7b (HER2-0) von denjenigen in Schritt 7a abhängig sind, betreffen die oben genannten Unsicherheiten auch den Schritt 7b.

Zu den Schritten 7a bis 8c: unterschiedliche Zeiträume seit Metastasierung

Es ist unklar, inwiefern die Anteilswerte aus den Schritten 7a bis 8c [4-6], die der pU auf Basis von Populationen ermittelt, die ihre Metastasen-Diagnose in vorangegangenen Jahren erhielten, übertragbar auf die Schritte zuvor sind. Ihnen liegen Patientinnen und Patienten zugrunde, bei denen im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasierung diagnostiziert wurde.

Zu den Schritten 8a bis 8c: Behandlung in weiteren Therapielinien

Die Annahme des pU, dass sich die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 (siehe Schritte 8a und 8b) in der Viertlinientherapie und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 in der Fünftlinientherapie (Schritt 8c) befinden, ist gemäß dem aktuellen Versorgungskontext nur in Teilen nachvollziehbar. Dieser Annahme zufolge haben die Patientinnen und Patienten 2 endokrine Therapien (in Kombination oder als Monotherapie) erhalten. Allerdings ist zu beachten, dass es beispielsweise durch ein Nichtansprechen auf die 1. endokrine Therapielinie möglich ist, dass eine weitere (2.) endokrine Therapielinie für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommt und sie dementsprechend eine Chemotherapie als 2. Therapielinie erhalten [8]. Diese Patientinnen und Patienten würden – abweichend zu Angaben des pU – bereits in der Drittlinie (Fragestellungen 1 und 2) bzw. in der Viertlinie (Fragestellung 3) für eine Therapie mit Datopotamab deruxtecan infrage kommen und bleiben somit durch das Vorgehen des pU in der jeweiligen Fragestellung unberücksichtigt.

Des Weiteren sind die vom pU ermittelten Anteilswerte derjenigen Patientinnen und Patienten mit Viertlinientherapie bzw. Fünftlinientherapie in den Schritten 8a bis 8c – basierend auf der Auswertung des TMK von Fietz et al. [6] – unsicher. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass dieser Quelle [6] Anteilswerte für eine Chemotherapie in Abhängigkeit der Therapielinie zu entnehmen sind, die nicht ohne Weiteres auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind: Beispielsweise haben in der Erstlinie Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem¹ Rezeptorstatus zu 64 % eine Chemotherapie erhalten. Abweichend dazu kann der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit Stand von Juni 2021 [9] entnommen werden, dass für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im metastasierten Setting zunächst eine endokrinbasierte Therapie als Erstlinientherapie angeboten werden soll. Darüber hinaus umfassen die Fragestellungen 1 und 2 Patientinnen und Patienten, die exakt 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, wohingegen die vom pU veranschlagten Anteilswerte von 32 % bis 62,5 % teilweise auch Patientinnen und Patienten mit weiteren Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation umfassen [6]. Ferner ist unklar, inwieweit die Anteilswerte aus der Auswertung des TMK [6] mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 3 bis maximal 8 Jahren ab Beginn einer palliativen Erstlinientherapie auf die vom pU berechnete Ausgangsbasis (Patientinnen und Patienten mit einer im Betrachtungsjahr erstmalig aufgetretenen Metastasen-Diagnose) übertragbar sind.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Mit Bezug zum aktuellen Anwendungsgebiet sind keine Verfahren mit einem vollständig deckungsgleichen Anwendungsgebiet vorhanden. Jedoch können die Patientenzahlen der vorliegenden Fragestellung 3 (HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation) – siehe Schritt 8c – gegenüber den Patientenzahlen zu Sacituzumab govitecan aus dem Jahr 2023 (Beschlussfassung Anfang 2024) im Anwendungsgebiet HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom, eine endokrinbasierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung [10,11] eingeordnet werden. Da die Patientenzahlen der vorliegenden Fragestellung 3 unterschätzt sind, wird – in Ermangelung weiterer Daten – als obere Grenze diejenige aus dem Verfahren zu Sacituzumab govitecan (ca. 8240 Patientinnen und Patienten [11]) in der vorliegenden Bewertung bevorzugt. Dabei sind die in der Dossierbewertung zu Sacituzumab govitecan adressierten Unsicherheiten [10] zu berücksichtigen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Um die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zu schätzen, zieht der pU zunächst Daten einer Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) mit einem Datenstand vom 05.09.2024 zu der Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen und Männern in den Jahren von 1999 bis 2022 heran [12]. Der pU entnimmt der Quelle [12] für das Jahr

2021 eine Anzahl von 75 581 Frauen und 748 Männern mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom und summiert beide Anzahlen (76 329; eigene Berechnung). Für das Jahr 2022 entnimmt er der Quelle [12] eine Anzahl von 74 512 Frauen und 694 Männern mit Mammakarzinom (in Summe 75 206; eigene Berechnung). Zur Berechnung einer jährlichen Wachstumsrate legt er als Startwert das Jahr 2021 sowie als Endwert das Jahr 2022 fest und berechnet so eine jährliche Änderungsrate von $-1,47\%$ über beide Geschlechter hinweg. Ausgehend von der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 (Fragestellung 1: 1215 bis 2780 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: 1296 bis 3139 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 3: 1615 bis 4674 Patientinnen und Patienten) überträgt er diese jährliche Änderungsrate nun fortlaufend auf die Jahre 2026 bis 2030 und prognostiziert so für das Jahr 2030 eine Anzahl von

- 1131 bis 2584 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1),
- 1206 bis 2917 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) und
- 1502 bis 4344 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 3)

in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Datopotamab deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem ^a Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, davon	keine Angabe	–
	HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (Fragestellung 1)	1215–2780 ^b	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation der Fragestellungen 1 bis 3 unterschätzt. Maßgeblich hierfür ist:
	HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (Fragestellung 2)	1296–3139 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen ▪ Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem Mammakarzinom
	HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (Fragestellung 3)	1615–4674 ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Viertlinien- (Fragestellungen 1 und 2) bzw. Fünftlinientherapie (Fragestellung 3) für eine Behandlung mit Datopotamab deruxtecan infrage kommen
<p>a. 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 Bewertung zur Unterscheidung der 3 Patientengruppen verwendet.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; 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 folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit HER2-0 Mammakarzinom, die 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 1):
 - 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)
- Erwachsene mit HER2-low Mammakarzinom, die 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 2):
 - Trastuzumab deruxtecan
- Erwachsene mit HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, die mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 3):
 - Sacituzumab govitecan oder
 - Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)

Zur Herleitung der Kosten der Fragestellung 1 liefert der pU Angaben zu Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin (intravenös) sowie

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

Der pU liefert für die Fragestellung 1 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 (DGHO) [13] bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer

Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten. Darüber hinaus wird sowohl in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF mit Stand von Juni 2021 [9] als auch von der DGHO [13] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikation 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.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Datopotamab deruxtecan, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, Docetaxel, Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Trastuzumab deruxtecan und Sacituzumab govitecan keine maximale Behandlungsdauer und/oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist [1,7,14-21], 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 entsprechen den Fachinformationen [1,7,14-23].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Datopotamab deruxtecan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [1,7,14-23]. 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, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [24] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Datopotamab deruxtecan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe von 15.03.2025 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Zu den vom pU berücksichtigten Wirkstärken von Doxorubicin (100 mg und 150 mg) – jeweils nicht PEG-liposomale Formulierung – veranschlagt der pU jeweils einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht anzusetzen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Dadurch entstehen höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt. Losgelöst davon lässt sich für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal bzw. 3-mal 50 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen.
- Für Docetaxel und Paclitaxel kombiniert der pU Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen höhere Arzneimittelkosten (betrifft Docetaxel) bzw. etwas höhere Arzneimittelkosten (betrifft Paclitaxel), wenn ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert werden.
- Für Epirubicin kombiniert der pU zur Erreichung einer Dosis (inkl. Verwurf) von 160 mg zwar ebenfalls Präparate verschiedener Hersteller. Dies führt jedoch pro Gabe zu einer Abweichung der Arzneimittelkosten von lediglich 1 Cent.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen [1,7,14-23] entnimmt, stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Datopotamab deruxtecan, Trastuzumab deruxtecan und Sacituzumab govitecan liefert der pU Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen in Form einer Prämedikation, die laut Fachinformationen [1,7,16] durchgeführt werden sollte. Es ist wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) unklar, ob die Prämedikation für alle Patientinnen und Patienten zwingend erforderlich ist.

Die vom pU angegebenen Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel sind weitgehend nachvollziehbar. Für Dexamethason (20 mg, Packungsgröße von 50 Tabletten) als Bestandteil der Prämedikation fallen jedoch höhere Kosten an als vom pU angegeben, da er einen Rabatt auf Basis des Festbetrags ansetzt, der nicht zu veranschlagen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Für Paclitaxel veranschlagt der pU außerdem Kosten für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten. Davon abweichend können stattdessen Kosten für eine ambulante Betreuung veranschlagt werden, die höher liegen [18].

Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) und Vinorelbin entstehen die vom pU für eine Infusionstherapie über mindestens 10 Minuten veranschlagten Kosten ggf. nicht,

wenn diese Wirkstoffe über eine kürzere Zeit verabreicht werden [14,22]. Andernfalls können für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) auch Kosten für eine ambulante Betreuung veranschlagt werden, die höher liegen, sodass die Kosten für die Infusion insgesamt abweichen können [22].

Für die Wirkstoffe Vinorelbin, Doxorubicin (sowohl PEG- als auch nicht PEG-liposomale Formulierung), Epirubicin, nab-Paclitaxel und Trastuzumab deruxtecan können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die Überwachung von Laborwerten oder von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen [14-16,19,22,23] ergeben und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [25]. Bei Epirubicin und Eribulin ist eine Verdünnung nicht zwingend notwendig, sofern es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt [20,26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 5 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Datopotamab deruxtecan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 169 754,43 € bis 170 121,43 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind für die vom pU herangezogenen Präparate – mit Ausnahme von Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) – (in der Größenordnung) plausibel. Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) sind die Arzneimittelkosten für die vom pU vorgenommene Stückelung unterschätzt, da der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt, der nicht anzusetzen ist, da ein Solitärstatus besteht (siehe Abschnitt II 2.3). Für Docetaxel entstehen

höhere Arzneimittelkosten, wenn ausschließlich Präparate desselben Herstellers herangezogen werden.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für Vinorelbin, Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung), Trastuzumab deruxtecan und Sacituzumab govitecan abweichen. Für Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung), Epirubicin und nab-Paclitaxel fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Für Paclitaxel sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unterschätzt. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Capecitabin, Eribulin und Docetaxel sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle Wirkstoffe plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Dabei entfallen die Kosten gemäß Hilfstaxe für Epirubicin und Eribulin für den Fall, dass es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Datopotamab deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben	167 545,47	468,96–835,96	1740,00	169 754,43–170 121,43	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 1)	2455,45	0	0	2455,45	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Eribulin		36 304,06	0	3480,00	39 784,06	Die Angaben sind plausibel, wobei die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen, sofern es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt.
Vinorelbin		7510,74–9376,96	432,43	5210,00	13 153,17–15 019,39	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie ^b :	siehe oben	-				
Docetaxel		10 369,88	355,83	1740,00	12 465,71	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU herangezogenen Präparate plausibel, wobei höhere Kosten entstehen, wenn ausschließlich Präparate desselben Herstellers herangezogen werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)		1921,95–2885,41	41,50–91,30	500,00–1100,00	2463,45–4076,71	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)		36 557,82	265,85	1300,00	38 123,67	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Epirubicin		4685,60–5147,68	83,00–132,80	1000,00–1600,00	5768,60–6880,48	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, wobei sie entfallen, sofern es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt.

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Paclitaxel	siehe oben	15 534,55	619,51	1740,00	17 894,06	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
nab-Paclitaxel		35 474,25	144,42	1740,00	37 358,67	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 2)	100 821,86	344,78–709,27	1740,00	102 906,64–103 271,13	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Sacituzumab govitecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie und mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Fragestellung 3)	146 464,85	1122,52–1851,53	3480,00	151 067,37–151 796,38	
Trastuzumab deruxtecan ^c		100 821,86	344,78–709,27	1740,00	102 906,64–103 271,13	

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt c. nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; nab: albumingebundene Nanopartikel-Formulierung; PEG: Polyethylenglycol; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Datopotamab deruxtecan. Er geht davon aus, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Präferenzen der Patientinnen und Patienten bzw. der Ärztinnen und Ärzte sowie wegen Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen ein maximaler Marktanteil innerhalb der Zielpopulation nicht erreicht wird. Laut pU kann von einer überwiegenden Anwendung von Datopotamab deruxtecan im ambulanten Bereich ausgegangen werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB V) teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU macht in Modul 3 A Angaben zu 4 Studien (TROPION-Breast01, TROPION-PanTumor01, TROPION-Lung01, TROPION-Lung05) und gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0,85 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar. Zu der Studie TROPION-PanTumor01 gibt der pU als Datum für „Last Patient In“ den 14.09.2021 und für „Last Patient First Visit“ den 07.10.2021 an. Dem Registereintrag [27] ist jedoch zu entnehmen, dass am 15.06.2023 die Schätzung der Anzahl einzuschließender Personen von 770 auf 890 angehoben wurde. Vor diesem Hintergrund ist es fraglich, ob die vom pU angegebenen Fallzahlen (295 über alle Prüfstellen, davon 0 an deutschen Prüfstellen) den Stand nach Beendigung der Rekrutierung darstellen. Für den Fall, dass für diese Studie die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen ist und sie entsprechend auszuschließen ist, beträgt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin weniger als 5 %.

II 4 Literatur

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

1. Daiichi-Sankyo. Datroway 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gesundheitsforen Leipzig. Assessment of the incidence of metastatic HR-positive, HER2-negative (IHC0, IHC1+, IHC2+/ISH-) breast cancer in Germany through health insurance claims data. 2025.
3. Medizinprodukte BfAu. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/Downloads/_node.html.
4. 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): 112. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01492-x>.
5. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf.
6. 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. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.05.014>.
7. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 07.2023.
8. AGO Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Version 2024.1 [online]. 2024 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0450LI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-86>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>.
12. 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]) [online]. 2024 [Zugriff: 06.04.2025]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
13. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
14. Accord Healthcare. Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2023.
15. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 08.2023.
16. Daiichi Sankyo Europe. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 10.2024.
17. T. A. D. Pharma. Fachinformation Ecansya 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten. 04.2021.
18. Hexal. Fachinformation NeoTaxan. 06.2021.
19. ratiopharm. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. 08.2024.
20. Stadapharm. Fachinformation Eribulin STADA 0,44 mg/ml Injektionslösung. 07.2024.
21. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 10.2023.
22. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml. 06.2023.
23. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 05.2023.
24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.
26. onkovis. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 05.2020 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024378>.
27. Daiichi Sankyo Deutschland. First-in-human Study of DS-1062a for Advanced Solid Tumors (TROPION-PanTumor01) [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401385>.