

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03).....	19
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Kategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03).....	21
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03).....	23
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03).....	24
Tabelle 1-11: Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Sicherheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03).....	26
Tabelle 1-12: Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien	29
Tabelle 1-13: Supportive Ergebnisse aus Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	32
Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität), Tumoransprechen (Morbidität) und Sicherheit (Studie DESTINY-Breast01)	33
Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	46
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	47

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Transaminase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	blinded independent central review
BPC	best percentage change in the sum of the diameter of measurable tumors, beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers
CHF	congestive heart failure, kongestive Herzinsuffizienz
ClCr	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DoR	duration of response, Dauer des Ansprechens
EORTC	European organization for research and treatment of cancer
EQ-5D	European quality of life 5 dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidemaler Wachstumsfaktor 2
HR	Hazard Ratio
ICR	independent central review
IHC	Immunhistochemie
ILD	interstitial lung disease, Interstitielle Lungenerkrankung und Lungenentzündung
ISH	In-situ Hybridisierung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVD	In-vitro-Diagnostik
IxRS	interactive web/voice response system
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	matching adjusted indirect comparison
MUGA	multiple gated data acquisition
n.b.	Nicht bestimmbar
ORR	objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrage
OS	overall survival, Gesamtüberleben
PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	risk management plan, Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TTR	time to response, Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	upper limit of normal, oberer Normwert
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Ansprechpartner: Dr. Boris Ratsch
Anschrift:	Zielstattstrasse 48 81379 München, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daiichi Sankyo Europe GmbH
Anschrift:	Zielstattstrasse 48 81379 München, Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)
Handelsname:	Enhertu
ATC-Code:	L01FD04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45087
Pharmazentralnummer (PZN)	17253219
ICD-10-GM-Code	C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma] Inkl.: Bindegewebe der Brustdrüse Exkl.: Haut der Brustdrüse (C43.5; C44.5)
Alpha-ID	1 I102088 C50.0 Bösartige Neubildung der Areola 1 I111628 C50.0 Bösartige Neubildung der Brustwarze und des Warzenhofes 1 I30188 C50.0 Bösartige Neubildung der weiblichen Brustwarze 1 I30192 C50.0 Bösartige Neubildung des weiblichen Warzenhofes 1 I30186 C50.0 Karzinom der weiblichen Brustwarze 1 I30187 C50.0 Karzinom des weiblichen Warzenhofes 1 I30191 C50.0 Krebs der weiblichen Brustwarze 1 I30193 C50.0 Krebs des weiblichen Warzenhofes 1 I30190 C50.0 Mamillenkarzinom 1 I108087 C50.0 180275 Morbus Paget der Brustwarze 1 I30185 C50.0 Morbus Paget der Mamille 1 I30189 C50.0 Paget-Karzinom 1 I95276 C50.0 Paget-Karzinom der Brustdrüse 1 I95275 C50.0 Paget-Karzinom der Brustwarze

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>1 I95274 C50.0 Paget-Karzinom der Mamma</p> <p>1 I95831 C50.0 Paget-Krankheit der Brust</p> <p>1 I95829 C50.0 Paget-Krankheit der Brustdrüse</p> <p>1 I95830 C50.0 180275 Paget-Krankheit der Brustwarze</p> <p>1 I102998 C50.1 Bösartige Neubildung des zentralen Drüsenkörpers der Brustdrüse</p> <p>1 I30194 C50.1 Bösartige Neubildung des Zentrums der Mamma</p> <p>1 I30196 C50.1 Krebs der Mamma im Zentrum</p> <p>1 I30195 C50.1 Mammakarzinom des Zentrums</p> <p>1 I102970 C50.2 Bösartige Neubildung des oberen inneren Quadranten der Brustdrüse</p> <p>1 I30197 C50.2 Bösartige Neubildung des oberen inneren Quadranten der Mamma</p> <p>1 I30198 C50.2 Mammakarzinom des oberen inneren Quadranten</p> <p>1 I102971 C50.3 Bösartige Neubildung des unteren inneren Quadranten der Brustdrüse</p> <p>1 I30199 C50.3 Bösartige Neubildung des unteren inneren Quadranten der Mamma</p> <p>1 I30200 C50.3 Mammakarzinom des unteren inneren Quadranten</p> <p>1 I102972 C50.4 Bösartige Neubildung des oberen äußeren Quadranten der Brustdrüse</p> <p>1 I30201 C50.4 Bösartige Neubildung des oberen äußeren Quadranten der Mamma</p> <p>1 I30202 C50.4 Mammakarzinom des oberen äußeren Quadranten</p> <p>1 I102973 C50.5 Bösartige Neubildung des unteren äußeren Quadranten der Brustdrüse</p> <p>1 I30203 C50.5 Bösartige Neubildung des unteren äußeren Quadranten der Mamma</p> <p>1 I30204 C50.5 Mammakarzinom des unteren äußeren Quadranten</p> <p>1 I102974 C50.6 Bösartige Neubildung des axillären Ausläufers der Brustdrüse</p> <p>1 I102999 C50.6 Bösartige Neubildung des Recessus axillaris der Brustdrüse</p> <p>1 I30205 C50.6 Bösartige Neubildung des Recessus axillaris der Mamma</p> <p>1 I30206 C50.6 Mammakarzinom des Recessus axillaris</p> <p>1 I102868 C50.8 Bösartige Neubildung der äußeren 2 Quadranten der Brustdrüse</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>1 I102867 C50.8 Bösartige Neubildung der inneren 2 Quadranten der Brustdrüse</p> <p>1 I102975 C50.8 Bösartige Neubildung der Medioklavikularlinie der Brustdrüse</p> <p>1 I102639 C50.8 Bösartige Neubildung der oberen Brustdrüse</p> <p>1 I102866 C50.8 Bösartige Neubildung der unteren Brustdrüse</p> <p>1 I105065 C50.8 Bösartige Neubildung einer ektopischen Brustdrüse</p> <p>1 I30207 C50.8 Cancer en cuirasse</p> <p>1 I110488 C50.9 Adenokarzinom vom duktalem Typ</p> <p>1 I110000 C50.9 Angiosarkom der Mamma</p> <p>1 I102638 C50.9 Bösartige Neubildung der Brustdrüse</p> <p>1 I110550 C50.9 Bösartige Neubildung der Mamma</p> <p>1 I110820 C50.9 Bösartige Neubildung der männlichen Brustdrüse</p> <p>1 I110819 C50.9 Bösartige Neubildung der weiblichen Brustdrüse</p> <p>1 I85465 C50.9 Bösartige Neubildung des Brustdrüsenbindegewebes</p> <p>1 I107602 C50.9 Bösartige Neubildung des Mammabindegewebes</p> <p>1 I18062 C50.9 Brustdrüsenkarzinom</p> <p>1 I18054 C50.9 Brustdrüsenkrebs</p> <p>1 I11608 C50.9 Brustdrüsenkrebs beim Mann</p> <p>1 I18059 C50.9 Brustdrüsenmalignom</p> <p>1 I18053 C50.9 Brustkrebs</p> <p>1 I11611 C50.9 Brustkrebs beim Mann</p> <p>1 I83562 C50.9 Cystosarcoma phylloides malignum</p> <p>1 I67758 C50.9 Duktales Adenokarzinom</p> <p>1 I18063 C50.9 Duktales invasives Mammakarzinom</p> <p>1 I67681 C50.9 Entzündetes Adenokarzinom</p> <p>1 I74771 C50.9 Glykogenreiches Karzinom</p> <p>1 I125298 C50.9 Z80.3 227535 Hereditärer Brustkrebs</p> <p>1 I116753 C50.9 Hormonrezeptorpositives invasives Mammakarzinom</p> <p>1 I74657 C50.9 Inflammatorisches Karzinom</p> <p>1 I67683 C50.9 Invasives duktales Adenokarzinom</p> <p>1 I74347 C50.9 Invasives duktales Karzinom</p> <p>1 I74679 C50.9 Invasives lobuläres Karzinom</p>
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1 I74678 C50.9 Juveniles Mammakarzinom
1 I11610 C50.9 Karzinom der männlichen Brust
1 I18058 C50.9 Karzinom der weiblichen Brust
1 I18055 C50.9 Komedokarzinom
1 I74672 C50.9 Lipidreiches Karzinom
1 I67684 C50.9 Lobuläres Adenokarzinom
1 I101660 C50.9 Lobuläres und invasiv duktales Carcinoma in situ der Brustdrüse
1 I108865 C50.9 Lobuläres und invasiv duktales Carcinoma in situ der Mamma
1 I18061 C50.9 Mammaadenokarzinom
1 I18052 C50.9 Mammakarzinom
1 I11609 C50.9 Mammakarzinom beim Mann
1 I127392 C50.9 213557 Mammakarzinom vom Speicheldrüsentyp
1 I108851 C50.9 Mammakrebs
1 I108852 C50.9 Mammakrebs beim Mann
1 I18056 C50.9 Mammalignom
1 I127393 C50.9 213531 Metaplastisches Karzinom der Brust
1 I18057 C50.9 Metastasierende Mammaneoplasie
1 I18060 C50.9 Metastasierendes Mammakarzinom
1 I19219 C50.9 Milchgangskarzinom
1 I18064 C50.9 Plateauphänomen
1 I109623 C50.9 Prolaktinabhängiges Mammakarzinom
1 I74772 C50.9 Sekretorisches Mammakarzinom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Trastuzumab-Deruxtecán (Enhertu [®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	11.07.2022	A ^b
Trastuzumab-Deruxtecán (Enhertu [®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	18.01.2021	B ^b
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Trastuzumab-Deruxtecán wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt.</p>		

Im vorliegenden Dossier werden die klinischen Daten zu Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd) für Patient*innen mit HER2 positivem, metastasiertem Brustkrebs dargestellt, die eine (Anwendungsgebiet A) oder zwei (Anwendungsgebiet B) gegen HER2 gerichtete Vortherapien erhalten haben. Für beide Anwendungsgebiete (AWG) wurde eine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA bestimmt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird für das AWG A die direkt vergleichende Studie DESTINY-Breast03 dargestellt. Studienkomparator gegenüber T-DXd ist in dieser Studie die vom G-BA als zVT festgelegte Standardtherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1). Für das AWG B liegen zum jetzigen Zeitpunkt lediglich die Daten aus der einarmigen Studie DESTINY-Breast01 vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichende Daten für dieses Anwendungsgebiet werden aus der laufenden Studie DESTINY-Breast02 erwartet. Um die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 zu kontextualisieren, wurde zur Ableitung des Zusatznutzens ein historischer naiver Vergleich durchgeführt. Zur Unterstützung der Ergebnisse des historischen Vergleichs wird eine Sensitivitätsanalyse mittels Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) dargestellt, jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	Trastuzumab Emtansin (T-DM1)
B ^c	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Trastuzumab-Deruxtecan wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben

Daiichi Sankyo folgt der im Beratungsgespräch 2020 B-077 durch den G-BA benannten und von den Fachgesellschaften bestätigten zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) für das vorliegende Anwendungsgebiet. T-DM1 wird bisher übereinstimmend als bevorzugte Therapie der Zweitlinie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms angesehen und findet entsprechend innerhalb des deutschen Versorgungskontextes vorrangig Anwendung.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) wurden ursprünglich in zwei Beratungsgesprächen (2020-B-077, 2021-B-014) mit dem G-BA Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der Wissenschaft, der medizinischen Leitlinien und der Versorgungsrealität kommen aus Sicht von Daiichi Sankyo weitere Therapieoptionen in Frage.

Die Dreifachkombination von Trastuzumab und Capecitabin mit Tucatinib ist im vorliegenden AWG zugelassen, wurde vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet, ist in den aktuellen Leitlinien empfohlen und stellt damit ebenfalls eine zweckmäßige Vergleichstherapie für T-DXd dar. Die Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin ist laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Tucatinib und den tragenden Gründen des G-BA ein weiterer geeigneter Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ebenfalls in der dritten Therapielinie etabliert und stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ebenfalls eine zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (siehe überarbeitete Leitlinien der ESMO und AGO, ebenso Stellungnahmen der Fachgesellschaften zu den genannten G-BA Beratungen 2020-B-077, 2021-B-014).

Unter Berücksichtigung der medizinischen Leitlinien, der Ergebnisse der Beratungsgespräche mit dem G-BA sowie des Beschlusses zum Nutzenbewertungsverfahren von Tucatinib stehen folgende zweckmäßige Vergleichstherapien im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe gleichwertig zur Verfügung:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

oder

- Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (nur für Patientinnen, die T-DM1 in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben)

oder

- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

oder

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

oder

- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-negativem Mammakarzinom)

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) in der vorliegenden Indikation erfolgen anhand eines direkten Vergleichs in der zweiarmigen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase III-Studie DESTINY-Breast03 (1. Datenschnitt vom 21.05.2021) (Tabelle 1-7 bis Tabelle 1-11).

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03)

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
Gesamtüberleben (OS)^a	Median (Monate) n.b.	Median (Monate) n.b.	HR: 0,5546 [0,3587; 0,8576] p = 0,007172	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{a, b}	Median (Monate) n.b.	Median (Monate) 6,8	HR: 0,2840 [0,2165; 0,3727] p < 0,000001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen^b				
Gesamtansprechrates (ORR) ^c	n (%) 208 (79,7)	n (%) 90 (34,2)	RR: 2,33 [1,95; 2,78] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^e
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) ^d	Median (Monate)	Median (Monate)	HR: 2,6378 [2,0556; 3,3848]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^e

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261)	T-DM1 (N = 263)	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
	2,7	n.b.	p < 0,0001	
Dauer des Ansprechens (DoR) ^d	Median (Monate) n.b.	Median (Monate) n.b.	HR: 0,6076 [0,3877; 0,9523] p = 0,0289	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>b: PFS sowie alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen wurde gemäß BICR beurteilt.</p> <p>c: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodells. RR berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ARR abgeleitet von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. p-Wert berechnet anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>d: HR berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>e: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Kehrwerte der entsprechenden Schwellenwerte der methodischen Vorgaben des IQWiG verwendet.</p> <p>Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS).</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; BICR: engl. blinded independent central review; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrates; RR: Relatives Risiko; TTR: engl. time to response, Zeit bis zum Ansprechen; HR: Hazard Ratio; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens.</p>				

Mortalität**Gesamtüberleben (OS)**

Durch die Behandlung mit T-DXd konnte das Risiko zu versterben im Vergleich zur Therapie mit T-DM1 statistisch signifikant um 45 % reduziert werden (HR = 0,5546; 95 %-KI [0,3587; 0,8576]; p = 0,007172). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI [n.b.; n.b.]). Anhand der Kaplan-Meier-Analyse wurde nach 12 Monaten eine deutlich höhere Überlebensrate von 94,1 % (95 %-KI [90,3; 96,4]) für Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, geschätzt als mit der Kontrollbehandlung T-DM1, die nur 85,9 % (95 %-KI [80,9; 89,7]) betrug.

Morbidität**Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Im progressionsfreien Überleben zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Verbesserung unter der Therapie mit T-DXd (HR = 0,2840; 95 %-KI [0,2165; 0,3727]; p < 0,000001). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war für Patient*innen unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Behandlung mit T-DXd gegenüber der mit T-DM1-behandelten Kontrollgruppe ganz erheblich um 72 % reduziert. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde unter Behandlung mit T-DXd nicht erreicht (95 %-KI [18,5; n.b.]), während sie unter der Behandlung mit T-DM1 bereits nach 6,8 Monaten erreicht wurde (95 %-KI [5,6; 8,2]).

Tumoransprechen

Für die bestätigte Gesamtansprechrates (ORR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit T-DXd (RR = 2,33; 95 %-KI [1,95; 2,78]; $p < 0,0001$). Im Verumarm wurde ein Gesamtansprechen von 79,7 % (95 %-KI [74,3; 84,4]; 208/261 Patient*innen) erreicht, wobei die Rate im Kontrollarm nur 34,2 % (95 %-KI [28,5; 40,3]; 90/263 Patient*innen) betrug.

Auch für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten einer Therapie mit T-DXd (HR = 2,6378; 95 %-KI [2,0556; 3,3848]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen für mit T-DXd-behandelte Patient*innen betrug 2,7 Monate (95 %-KI [2,0; 2,8]), wobei diese mit einer T-DM1-Therapie nicht bestimmbar war (95 %-KI [8,1; n.b.]).

Ebenso ist die Dauer des Tumoransprechens (DoR), d.h. die Dauer zwischen dem ersten Ansprechen bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aus beliebiger Ursache, unter T-DXd-Therapie gegenüber der T-DM1-Behandlung statistisch signifikant verlängert (HR = 0,6076; 95 %-KI [0,3877; 0,9523]; $p = 0,0289$). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (T-DXd: 95 %-KI [20,3; n.b.] bzw. T-DM1: 95 %-KI [12,6; n.b.]).

Zusammenfassend zeigt sich beim Tumoransprechen, dass insgesamt nicht nur deutlich mehr Patient*innen von der Behandlung mit T-DXd profitierten, sondern diese auch wesentlich schneller auf die Therapie ansprachen und auch die Dauer des Ansprechens signifikant gegenüber T-DM1 erhöht war.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamthospitalisierung und allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Kategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03)

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261) Median (Monate)	T-DM1 (N = 263) Median (Monate)	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
Gesamthospitalisierung ^{a, b}	n.b.	n.b.	HR: 0,9303 [0,4880; 1,7733] 0,8261	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261) Median (Monate)	T-DM1 (N = 263) Median (Monate)	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{a, b, c}	n.b.	n.b.	HR: 0,6438 [0,4495; 0,9221] p = 0,0153	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.</p> <p>c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; VAS: engl. visual analogue scale, visuelle Analogskala; KM: Kaplan-Meier.</p>				

Gesamthospitalisierung

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung besteht kein signifikanter Unterschied im Behandlungseffekt zwischen der T-DXd- und der T-DM1-Therapie.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die mediane Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) des EQ-5D VAS-Skalenwertes wurde in beiden Therapiearmen nicht erreicht. Das Risiko, eine bedeutsame sowie nachhaltige Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu erfahren, konnte bei den Brustkrebspatient*innen durch die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur Therapie mit T-DM1 statistisch signifikant reduziert werden (HR = 0,6438; 95 %-KI [0,4495; 0,9221]; p = 0,0153).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Unter der Behandlung mit T-DXd zeigten sich Effekte in weiteren patientenberichteten Endpunkten. In den Symptomskalen „Insomnie“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ des QLQ-C30 sowie „Armsymptome“ des QLQ-BR23 zeigt sich ein Behandlungseffekt zugunsten von T-DXd. Ein Nachteil von T-DXd wird seitens der Patient*innen in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitlosigkeit“ berichtete als auch in der Symptomskala „Verärgerung über Haarverlust“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03)

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261) Median (Monate) ^a	T-DM1 (N = 263) Median (Monate) ^a	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^{c, d}				
Fatigue	n.b.	n.b.	HR: 0,8858 [0,6388; 1,2283] p = 0,4620	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	7,9	n.b.	HR: 2,2169 [1,6684; 2,9458] p < 0,0001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Schmerz	18,5	21,0	HR: 0,8811 [0,6631; 1,1708] p = 0,3762	Kein Zusatznutzen belegt
Dyspnoe	n.b.	20,5	HR: 0,7881 [0,5545; 1,1201] p = 0,1822	Kein Zusatznutzen belegt
Insomnie	n.b.	n.b.	HR: 0,6545 [0,4693; 0,9129] p = 0,0116	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	16,4	19,1	HR: 1,4637 [1,0963; 1,9542] p = 0,0100	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Obstipation	16,5	n.b.	HR: 1,1457 [0,8613; 1,5240] p = 0,3462	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö	n.b.	n.b.	HR: 1,1080 [0,7170; 1,7121] p = 0,6458	Kein Zusatznutzen belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	n.b.	n.b.	HR: 0,6552 [0,4553; 0,9428] p = 0,0214	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen ^{c, d}				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	n.b.	n.b.	HR: 1,0598 [0,7298; 1,5391] p = 0,7603	Kein Zusatznutzen belegt
Brustsymptome	n.b.	n.b.	HR: 0,7400 [0,4513; 1,2135] p = 0,2313	Kein Zusatznutzen belegt
Armsymptome	n.b.	23,7	HR: 0,4536 [0,3000; 0,6857] p = 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261) Median (Monate) ^a	T-DM1 (N = 263) Median (Monate) ^a	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
Verärgert durch Haarausfall	n.b.	n.b.	HR: 4,7108 [1,3785; 16,099] p = 0,0068	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.

c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen.

d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier; HR: Hazard Ratio.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich deutliche Behandlungsvorteile zugunsten von T-DXd in den zwei Funktionsskalen des QLQ-C30 „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“.

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03)

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261) Median (Monate) ^a	T-DM1 (N = 263) Median (Monate) ^a	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^{c, d}				
Allgemeiner Gesundheitszustand	17,5	15,2	HR: 0,8586 [0,6541; 1,1270] p = 0,2677	Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 261) Median (Monate) ^a	T-DM1 (N = 263) Median (Monate) ^a	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^b	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
Physische Funktion	n.b.	n.b.	HR: 0,8586 [0,5765; 1,2788] p = 0,4475	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	n.b.	13,8	HR: 0,7028 [0,5292; 0,9333] p = 0,0143	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	25,6	n.b.	HR: 0,8065 [0,5773; 1,1268] p = 0,2086	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitive Funktion	19,6	14,1	HR: 0,6344 [0,4775; 0,8428] p = 0,0016	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Funktion	18,2	15,2	HR: 0,8689 [0,6558; 1,1512] p = 0,3230	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen ^{c, d}				
Körperbild	23,7	25,4	HR: 1,1321 [0,8030; 1,5963] p = 0,4838	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelle Funktion	n.b.	n.b.	HR: 0,9791 [0,6660; 1,4393] p = 0,9282	Kein Zusatznutzen belegt
Sexuelles Vergnügen	n.b.	n.b.	HR: 3,1457 [1,0127; 9,7713] p = 0,0406	Kein Zusatznutzen belegt ^e
Zukunftsperspektive	n.b.	n.b.	HR: 0,8058 [0,5476; 1,1857] p = 0,2736	Kein Zusatznutzen belegt
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Analyse und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.</p> <p>c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen.</p> <p>d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.</p> <p>e: Da diese Frage nur von sehr wenigen Patient*innen beantwortet wurde, kann ein möglicher Unterschied zwischen den Therapiearmen nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit

Beim Vergleich zwischen der Therapie mit T-DXd und der T-DM1-Behandlung zeigt sich für das Auftreten von schweren UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 ein statistischer Trend zugunsten einer Behandlung mit T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,79; 95 %-KI [0,62; 1,02]; $p = 0,0836$). Insgesamt deutet sich somit für schwere, lebensbedrohliche sowie zum Tod führende UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein verbessertes Sicherheitsprofil der Therapie mit T-DXd im Vergleich zur Behandlung mit T-DM1 an.

Für das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE) ergaben sich zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede, ebenso wenig wie für UE, die zum Therapieabbruch führten, bzw. für UE, die zum Tod führten. Zusammenfassend zeigt T-DXd ein mit der Kontrolltherapie T-DM1 vergleichbares Sicherheitsprofil.

Tabelle 1-11: Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Sicherheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 (Studie DESTINY-Breast03)

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 257)	T-DM1 (N = 261)	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
	n (%)	n (%)		
Gesamtraten UE				
UE	256 (99,6)	249 (95,4)	HR: 1,50 [1,26; 1,79] $p < 0,0001$	Kein größerer oder geringerer Schaden
SUE	49 (19,1)	47 (18,0)	HR: 0,74 [0,49; 1,11] $p = 0,1459$	
UE die zum Therapieabbruch führten	35 (13,6)	19 (7,3)	HR: 1,12 [0,64; 1,98] $p = 0,6844$	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	134 (52,1)	126 (48,3)	HR: 0,79 [0,62; 1,02] $p = 0,0836$	
UE die zum Tod führten	5 (1,9)	5 (1,9)	HR: 0,76 [0,22; 2,68] $p = 0,6708$	
UE nach Schweregrad				
CTCAE Grad 1 (Leichte UE)	255 (99,2)	239 (91,6)	HR: 1,52 [1,27; 1,81] $p < 0,0001$	
CTCAE Grad 2 (Moderate UE)	225 (87,5)	195 (74,7)	HR: 1,24 [1,03; 1,51] $p = 0,0217$	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	T-DXd (N = 257)	T-DM1 (N = 261)	T-DXd vs. T-DM1 Effektmaß	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
	n (%)	n (%)	[95 %-KI] p-Wert	
CTCAE Grad 3 (Schwere UE)	130 (50,6)	125 (47,9)	HR: 0,79 [0,62; 1,01] p = 0,0732	Kein größerer oder geringerer Schaden
CTCAE Grad 4 (Lebensbedrohliche UE)	13 (5,1)	15 (5,7)	HR: 0,68 [0,32; 1,44] p = 0,3127	
CTCAE Grad 5 (Tod)	5 (1,9)	5 (1,9)	HR: 0,76 [0,22; 2,68] p = 0,6708	
<p>Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 23.0 und NCI CTCAE, Version 5.0.</p> <p>a: Hazard Ratio mit 95 %-KI ermittelt anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test. Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1 hin.</p> <p>Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: engl. common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio.</p>				

Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen und den Sicherheitsendpunkten der multizentrischen, nicht vergleichenden und unverblindeten Phase II-Studie DESTINY-Breast01 (4. Datenschnitt vom 26.03.2021) (Tabelle 1-14). Die Anwendungsgebiete A und B betreffen zwei aufeinanderfolgende Therapielinien des metastasierten Brustkrebses. Die Patient*innen der Studie DESTINY-Breast01 im Anwendungsgebiet B wurden in der vorhergehenden Therapielinie (AWG A) mit Trastuzumab Emtansin behandelt und davor gemäß Leitlinien entweder mit der dualen Blockade Trastuzumab und Pertuzumab (65 %) oder einer Trastuzumab Kombination mit Chemotherapie (35 %). Wie in den Modulen 2 und 3 dargestellt, führt eine mehrfache HER2-Vorbehandlung bislang zu einer Abnahme der Effektivität der nachfolgenden HER2-Therapie. Die Konsistenz der Ergebnisse der DESTINY-Breast01 Studie zur bereits dargestellten DESTINY-Breast03 Studie (deutlicher OS-Vorteil, erheblich verlängertes PFS, hohe Ansprechraten, langes Ansprechen, ähnliche Nebenwirkungen) zeigen, dass Trastuzumab-Deruxtecan HER2-Therapieresistenzen überwinden kann und auch bei stark vorbehandelten Patient*innen in der dritten Therapielinie eine starke Wirksamkeit entfaltet. Dies ergibt sich bereits durch einfache, historische Vergleiche mit ähnlichen Studien und wird durch eine laufende Phase III-Studie (DESTINY-Breast02) bestätigt werden.

Vergleich zwischen T-DXd und den fünf Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte OS und PFS

In der Phase II-Studie DESTINY-Breast01 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan nicht vergleichend untersucht. Dies geschieht in der laufenden Studie DESTINY-Breast02 gegenüber der benannten zVT. Zur Einordnung der Wirksamkeit werden in der folgenden Tabelle die Effektschätzer der Endpunkte OS und PFS mit Drittlinien-Studien zu Therapieoptionen der zVT verglichen. Die Studienauswahl beruht auf einer systematischen Literaturrecherche, die die Grundlage für eine Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) bildet. Auf Grund der laufenden Phase III-Studie DESTINY-Breast02 und den bekannten methodischen Anforderungen des IQWiG und G-BA zu indirekten Vergleichen, wurden die MAICs nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen, sondern supportiv in Modul 4 gezeigt, da sie für mögliche Verzerrungen der Patientenpopulation adjustieren. In der Gesamtschau kommen die deskriptiven Vergleiche (Tabelle 1-12) zur gleichen Schlussfolgerung wie die adjustierten Vergleiche (Tabelle 1-13), nämlich dass eine T-DXd Behandlung das Gesamtüberleben und das PFS im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien deutlich verbessert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Deskriptiver Vergleich der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Gesamtüberleben (OS)		Progressionsfreies Überleben (PFS)		Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Therapie jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI]	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Therapie jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin					
HER2CLIMB (Murthy, 2020)	29,14 [24,64; 36,14]	24,85 [21,32; 28,90]	19,38 [14,09; 25,03]	7,72 [7,52; 9,54]	Gemäß G-BA Verfo liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies hier nicht zulässt.
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)					
TDM4258g (Burris, 2011)	29,14 [24,64; 36,14]	n.b.	19,38 [14,09; 25,03]	4,93 [3,93; 8,58]	Gemäß G-BA Verfo liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies hier nicht zulässt.
JO22997 (Kashiwaba, 2016)		30,61 [25,36; n.b.]		5,62 [4,58; 8,22]	
TDM4374g (Krop, 2012)		n.b.		7,23 [4,60; 12,25]	
TH3RESA (Krop, 2017)		22,68 [19,32; 26,98]		6,21 [5,53; 6,87]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin					
HER2CLIMB (Murthy, 2020)	29,14 [24,64; 36,14]	19,20 [16,32; 21,48]	19,38 [14,09; 25,03]	5,64 [4,26; 7,34]	Es deutet sich gemäß G-BA Verfo ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen besteht.
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Gesamtüberleben (OS)		Progressionsfreies Überleben (PFS)		Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Therapie jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI]	DESTINY-Breast01 Median (Monate) [95 %-KI]	Therapie jeweilige Studie Median (Monate) [95 %-KI]	
Bian, 2014	29,14 [24,64; 36,14]	n.b.	19,38 [14,09; 25,03]	4,50 [3,05; 5,24]	Es deutet sich gemäß G-BA VerfO ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen besteht.
EGF100151 (Cameron, 2010 für OS und Cameron, 2008 für PFS)		17,28 [14,52; 19,75]		6,50 [5,59; 7,82]	
Cetin, 2014		15,06 [12,07; 18,04]		7,06 [6,08; 8,05]	
Kroep, 2010		8,93 [7,16; 13,05]		3,85 [3,00; 4,80]	
NALA (Saura, 2020)		18,66 [15,40; 21,20]		5,51 [4,26; 5,56]	
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib					
EGF104900 (Blackwell, 2012)	29,14 [24,64; 36,14]	13,73 [11,41; 16,63]	19,38 [14,09; 25,03]	2,52 [1,82; 3,64]	Es deutet sich gemäß G-BA VerfO ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen an, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer bzw. eine für die Patient*innen spürbare Linderung der Erkrankung besteht.
TRASTYVERE (Gavilá, 2020)		21,45 [16,42; 27,15]		3,97 [3,17; 4,79]	
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; VerfO: Verfahrensordnung.					

Gesamtüberleben (OS) für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Die mediane Überlebenszeit betrug unter der Therapie mit T-DXd 29,1 Monate (95 %-KI [24,6; 36,1]). Im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien führt die Behandlung mit T-DXd zu einer erheblichen Verlängerung der Lebensdauer.

Progressionsfreies Überleben (PFS) für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Das mediane progressionsfreie Überleben von mit T-DXd behandelten Patient*innen betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 19,4 Monate (95 %-KI [14,1; 25,0]). Gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien handelt es sich um eine erhebliche Verlängerung der Progressionsfreiheit.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

Der deskriptive Vergleich zwischen T-DXd (mOS: 29,1 Monate (95 %-KI [24,6; 36,1], mPFS: 19,4 Monate (95 %-KI [14,1; 25,0]) und dem Komparator der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin (mOS: 24,9 Monate (95 %-KI [21,3; 28,9], mPFS: 7,7 Monate (95 %-KI [7,5; 9,5]) verdeutlicht eine höhere Wirksamkeit von T-DXd, die sich in einem moderat verlängerten Gesamtüberleben sowie einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigt. Gemäß der VerFO des G-BA lässt sich ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber der Dreifachkombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin ableiten.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Im deskriptiven Vergleich mit dem Komparator T-DM1 (mOS: 22,7 bis 30,6 Monate, mPFS: 4,9 bis 7,2 Monate) zeigt sich für die Behandlung mit T-DXd für die Patient*innen eine erheblich verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dieses Ergebnis wird durch die Metaanalyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 1-13). Die Studie von Kashiwaba et al. beruht gegenüber Krop et al. jedoch auf einem kleinen Patientenkollektiv und ist bezüglich der Einschlusskriterien mit Unsicherheiten behaftet. Aufgrund der auf dieser wissenschaftlichen Datengrundlage nicht adäquat abschätzbaren Effekte für das Gesamtüberleben, liegt gemäß G-BA VerFO ein **Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber T-DM1 vor, welcher aber **nicht quantifizierbar** ist.

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Gegenüber der Vergleichstherapie Trastuzumab und Capecitabin (mOS: 19,2 Monate (95 %-KI [16,3; 21,5], mPFS: 5,6 Monate (95 %-KI [4,3; 7,3])) wurden im deskriptiven Vergleich mit T-DXd erhebliche Behandlungsvorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben gezeigt. Gemäß der G-BA VerFO besteht ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber Capecitabin und Trastuzumab, da im Vergleich mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Der Vergleich mit der Therapiekombination Lapatinib und Capecitabin (mOS: 8,9 bis 18,7 Monate, mPFS: 3,9 bis 7,1 Monate) verdeutlicht, dass T-DXd eine höhere Wirksamkeit besitzt, die sich in einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens äußert. Die gegenüber der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin aufgezeigte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen bedeuten für die Patient*innen im AWG gemäß der VerFO des G-BA einen **mindestens beträchtlichen Zusatznutzen**. Auch dieses Ergebnis wird durch die Metaanalyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 1-13).

Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

Der deskriptive Vergleich mit Trastuzumab und Lapatinib (mOS: 13,7 bis 21,5 Monate, mPFS: 2,5 bis 4,0 Monate) zeigt eine mindestens beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für Patient*innen mit einer T-DXd-Therapie. Daraus resultiert gemäß G-BA VerFO ein **mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** von T-DXd im Vergleich zur Vergleichstherapie Trastuzumab und Lapatinib, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verlängerung der Lebensdauer und Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht wurde. Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die Metaanalyse in den Sensitivitätsanalysen mittels MAIC bestätigt (Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Supportive Ergebnisse aus Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität) mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Endpunkt Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert (gewichtete MAIC Analysen)
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,43 [0,24; 0,78] < 0,01
Progressionsfreies Überleben (PFS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,36 [0,20; 0,66] < 0,01
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	
Gesamtüberleben (OS) in Metaanalyse	0,77 [0,58; 1,02]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Metaanalyse	0,32 [0,26; 0,40]
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,32 [0,17; 0,59] < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert (gewichtete MAIC Analysen)
Progressionsfreies Überleben (PFS) in HER2CLIMB Studie (Murthy, 2020)	0,18 [0,09; 0,36] < 0,001
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Gesamtüberleben (OS) in Metaanalyse	0,40 [0,32; 0,50]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Metaanalyse	0,23 [0,18; 0,30]
Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	
Gesamtüberleben (OS) in Metaanalyse	0,47 [0,35; 0,63]
Progressionsfreies Überleben (PFS) in Metaanalyse	0,13 [0,09; 0,19]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.	

Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie DESTINY-Breast01

Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität) und PFS (Morbidität), Tumoransprechen (Morbidität) und Sicherheit (Studie DESTINY-Breast01)

Endpunkt	T-DXd (N = 184)	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	n (%) 95 (51,6)	Median (Monate) [95 %-KI] 29,1 [24,6; 36,1]
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	n (%) 76 (41,3)	Median (Monate) [95 %-KI] 19,4 [14,1; 25,0]
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates (ORR)	n (%) 114 (62,0)	[95 %-KI] [54,5; 69,0]
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	n (%) 114	Median (Monate) [95 %-KI] 1,6 [1,4; 2,7]
Dauer des Ansprechens (DoR)	n/N (%) 45/114 (39,5)	Median (Monate) [95 %-KI] 18,2 [15,0; n.b.]
Sicherheit		
	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	183 (99,5)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	T-DXd (N = 184)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	51 (27,7)
Nicht schwere UE mit CTCAE Grad < 3	183 (99,5)
Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3	116 (63,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	35 (19,0)
UE, die zum Tod führten	10 (5,4)
4. Datenschnitt: 26.03.2021 Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: objektive Gesamtansprechrates; BPC: Beste prozentuale Änderung des Tumordurchmessers; DCR: Rate der Krankheitskontrolle; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; n.b.: nicht bestimmbar; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.	

Tumoransprechen (Morbidität) für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Im Beobachtungszeitraum hatten insgesamt 114/184 Patient*innen ein vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß Beurteilung durch ICR erreicht. Die Gesamtansprechrates (ORR) betrug 62,0 % (95 %-KI [54,5; 69,0]). Somit erfuhr ein Großteil der Brustkrebspatient*innen eine Verringerung der Tumorlast. Die mediane Zeit bis zum Therapieansprechen unter der Behandlung mit T-DXd betrug 1,6 Monate (95 %-KI [1,4; 2,7]), die mediane Dauer des Ansprechens lag bei diesen Patient*innen bei 18,2 Monaten (95 %-KI [15,0; n.b.]) (Tabelle 1-14).

Sicherheit für Trastuzumab-Deruxtecan aus DESTINY-Breast01

Bis zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts traten in der Studie DESTINY-Breast01 unerwünschte Ereignisse (UE) bei insgesamt 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 51/184 Patient*innen (27,7 %) berichtet. Bei 35/184 Patient*innen (19,0 %) führten die UE zu einem Therapieabbruch. Schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 116/184 Patient*innen (63,0 %) und nicht schwere UE mit einem CTCAE Grad < 3 bei 183/184 Patient*innen (99,5 %) auf. UE, die zum Tod führten, wurden bei 10/184 Patient*innen (5,4 %) berichtet (Tabelle 1-14). Die mediane Beobachtungsdauer der Patient*innen zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts betrug 11,0 Monate (Min = 1,6; Max = 40,6) für die Endpunkte der Sicherheit. Das Sicherheitsprofil ist insgesamt konsistent zur Studie DESTINY-Breast03 und konnte dort in Bezug auf die UE von besonderem Interesse durch ein intensiveres Management der interstitiellen Lungenerkrankungen und Lungenentzündungen (ILD) noch verbessert werden.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	ja
B ^c	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: Trastuzumab-Deruxtecán wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ergibt sich entsprechend der methodischen Vorgaben des IQWiG sowie der Verfahrensordnung des G-BA ein **Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin (T-DM1) zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund der beträchtlichen, wenn nicht sogar erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

Morbidität

Für das progressionsfreie Überleben (PFS) kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Dies zeigt sich in der nachhaltigen und großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber T-DM1 bzgl. einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.

Zudem ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für die Gesamtansprechrates (ORR) des Tumors ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) zeigt sich ebenfalls ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für die Dauer des Ansprechens (DoR) liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von T-DXd vor. Somit wirkt T-DXd in der vorliegenden Indikation sowohl schneller als auch nachhaltiger als die Vergleichstherapie T-DM1. T-DXd weist über alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen hinweg eine überlegene Wirksamkeit für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs in der zweiten Therapielinie auf.

Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand, ermittelt anhand der EQ-5D VAS, kann ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Des Weiteren zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 bzgl. der Einzelskalen „Insomnie“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein geringer Zusatznutzen und für „Armsymptome“ ein erheblicher Zusatznutzen zugunsten von T-DXd. Die bekannten Nebenwirkungen wurden innerhalb des Instrumentes EORTC ebenfalls von den Patient*innen berichtet und führten zu einem Nachteil der T-DXd-Behandlung in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ sowie „Verärgert durch Haarausfall“. Somit wird unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG in der Gesamtschau der Effekte auf Ebene der Einzelskalen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von T-DXd abgeleitet. Unter T-DXd-Therapie wird das Auftreten einer relevanten Verschlechterung der Symptome signifikant verzögert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Betrachtung der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in den Funktionsskalen (inkl. Allgemeiner Gesundheitszustand) des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei Betrachtung der Einzelskala Kognitive Funktion lässt sich eine deutliche Verbesserung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapielevanten Nutzens gegenüber T-DM1 bzgl. einer spürbaren Linderung der Erkrankung feststellen, welche sich in diesem Fall auf die Lebensqualität der Patient*innen bezieht. Ebenso wie für die Symptome wird somit durch die Behandlung mit T-DXd auch eine relevante Verschlechterung der Lebensqualität deutlich verzögert. Hierbei muss zudem berücksichtigt werden, dass der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eines der wichtigsten Ziele in der metastasierten Therapiesituation darstellt.

Sicherheit

In der Gesamtschau zeigt T-DXd ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches mit dem der Kontrolltherapie T-DM1 vergleichbar ist. Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil von T-DXd, der aber nicht quantifizierbar ist, da es sich vorwiegend um nicht schwere, d.h. leichte und moderate Nebenwirkungen des CTCAE Grads 1 und 2 handelt. Entsprechend ergibt sich für den Endpunkt Sicherheit insgesamt kein belegbarer Zusatznutzen, aber auch kein Nachteil bzw. kein höherer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation

Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 zeigen einen nachhaltigen und großen patientenrelevanten Vorteil von T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1. T-DXd vergrößert die therapeutischen Möglichkeiten der Brustkrebspatient*innen in der zweiten metastasierten Therapielinie erheblich. Dadurch zeigt sich in der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber T-DM1.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Der deskriptive Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) mit den fünf verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt konsistent einen deutlichen, klinisch relevanten Behandlungsvorteil mit stark verlängertem Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS). Dies zeigt sowohl der naive Vergleich, wie auch supportiv die MAICs und die daran anschließenden Metaanalysen. Für T-DXd lässt sich zudem eine sehr gute Wirksamkeit für den Endpunkt Tumoransprechen sowie ein balanciertes Sicherheitsprofil feststellen, welches konsistent mit der DESTINY-Breast03 ist. Aus der Sicherheit ergibt sich hieraus in der Gesamtschau keine Abschwächung des therapielevanten Nutzens. Aufgrund der auf dieser wissenschaftlichen Datengrundlage nicht adäquat abschätzbaren Effekte lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschließend quantifizieren.

Zusammenfassend zeigt sich für die Population der erwachsenen Brustkrebspatient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, unter Behandlung mit T-DXd gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Zusatznutzen:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- Trastuzumab Emtansin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**
- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib: **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, mindestens beträchtlich**

Um den medizinischen Zusatznutzen von T-DXd zu quantifizieren, sind Studiendaten höherer Evidenz nötig, welche im Rahmen der laufenden Phase III-Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben

Die Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im AWG A des vorliegenden Dossiers umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Die Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im AWG B des vorliegenden Dossiers umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

In beiden Anwendungsgebieten handelt es sich um Patient*innen mit einem ungünstigem Risikoprofil im inoperablen oder metastasierten Krankheitsstadium, denen nur noch limitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die in diesem Dossier relevanten Patientengruppen aus AWG A und AWG B unterscheiden sich nur in der Mindestzahl gegen HER2-gerichteter Vorbehandlungen, wobei sich sonstige Charakteristika der Patientengruppen entsprechen. Es ist davon auszugehen, dass alle Patient*innen, die einen Progress im AWG A erleiden, aber weiterhin therapierbar sind und nicht versterben oder jegliche Behandlung abbrechen, in die nächste Therapielinie, also AWG B, gelangen. Daher muss bezüglich der Patientenzahl eine Doppelzählung vermieden werden, da eine Behandlung derselben Patient*innen in beiden aufeinander folgenden Therapielinien nicht möglich ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben

Patient*innen mit HER2 positiven, metastasiertem Brustkrebs befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Metastasierung ist eine Heilung nicht mehr möglich. Dementsprechend sind die Ziele der Erhalt der Lebensqualität, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und – falls möglich – die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Nach bereits einer HER2 gerichteten Vortherapie wird das Erreichen dieser Ziele aufgrund von Resistenzen schwieriger und ist eine klinische Herausforderung. In der Realität zeigt sich in Daten deutscher Register (z.B. Opal) ein medianes Überleben (OS) von lediglich 38,9 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 6,2 Monaten. Der Grund dafür ist unter anderem, dass Patient*innen, die initial auf eine gegen HER2 gerichtete Therapie angesprochen haben, eine Therapieresistenz entwickeln, welche z.B. die klinische Aktivität des Antikörper-Wirkstoff-Konjugates T-DM1 limitiert und folglich die Ansprechrate, sowie PFS und OS der Patient*innen reduziert. Die Wirkung einer weiteren gegen HER2 gerichteten Behandlung nahm nach einer bereits erfolgten anti-HER2-Therapie daher ab oder versagte im weiteren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlauf vollständig. Trastuzumab-Deruxtecan ist demgegenüber eine neue Therapieoption, die diese Abnahme der Wirksamkeit nach vorheriger HER2 gerichteter Therapie überwindet.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) bietet als intravenöse Monotherapie mit einem einfachen Therapieschema für Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs eine Therapieoption mit

- einem deutlich verbesserten, schnelleren und länger anhaltenden Ansprechen,
- bei erheblich verlängerter progressionsfreier Zeit und
- beträchtlicher Verlängerung des Gesamtüberlebens
- mit einem zu T-DM1 vergleichbaren Sicherheitsprofil.
- T-DXd zögert zudem die Verschlechterung der Lebensqualität klinisch bedeutsam hinaus.

Die molekularen Eigenschaften von T-DXd wurden passgenau konzipiert, um potenzielle Resistenzmechanismen über den sog. Bystander-Effekt zu überwinden und durch eine innovative Wirkungsweise eine hohe Ansprechrate sowie Ansprechdauer zu gewährleisten. Der Bystander-Effekt bedeutet hierbei, dass die HER2 positive Tumorzelle das Antikörper-Konjugat internalisiert. Folgend wird der zytotoxische Wirkstoff (Chemotherapie) durch Abspaltung vom Antikörper freigesetzt und führt nicht nur zum Zelltod der aufnehmenden Tumorzelle, sondern auch der benachbarten Tumorzellen, in die der Wirkstoff diffundiert. Die zielgerichtete Behandlung mit T-DXd stellt daher auch bei Vorliegen einer Resistenz gegenüber Trastuzumab bzw. T-DM1 eine neue und effektive Therapieoption für Patient*innen mit inoperablem oder HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom dar.

Der hohe therapeutische Bedarf und die Deckung dieses Bedarfes durch T-DXd spiegelt sich auch in der raschen Aufnahme von T-DXd als neue, den alten Standard T-DM1-ersetzende, Zweitlinientherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad („++“) in dem aktualisierten Therapiealgorithmus der Kommission Mamma der AGO e.V. aus dem Jahr 2022 wider.

Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Patient*innen, die nach zwei HER2 gerichteten Vortherapien einen Progress erleiden, haben einen noch höheren therapeutischen Bedarf als im AWG A. Zum einen ist die Anzahl an HER2 Therapien nach zwei Vortherapien noch limitierter, zum anderen wirken sich die bereits angesprochenen Therapieresistenzen noch stärker aus und der Metastasierungsgrad schreitet voran. So kommt es ab der dritten Therapielinie z.B. zu einem Anstieg an Hirnmetastasen. Deutsche Register (z.B. Opal-Register) weisen für diese Brustkrebspatient*innen in der Realität ein medianes Gesamtüberleben (OS) von lediglich 16,6 Monaten aus, sowie ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 5,1 Monaten.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) bietet als intravenöse Monotherapie mit einem einfachen Therapieschema für Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs eine Therapieoption mit

- einem guten und andauernden Ansprechen,
- bei deutlich verlängerter progressionsfreier Zeit und
- beträchtlicher Verlängerung des Gesamtüberlebens
- mit einem zur DESTINY-Breast03 Studie konsistenten Sicherheitsprofil.

Die molekularen Eigenschaften von T-DXd wurden passgenau konzipiert, um potenzielle Resistenzmechanismen über den sog. Bystander-Effekt zu überwinden und durch eine innovative Wirkungsweise eine hohe Ansprechrate sowie Ansprechdauer zu gewährleisten.

Der hohe therapeutische Bedarf und die Deckung dieses Bedarfes durch T-DXd spiegelt sich auch in seiner raschen Aufnahme als neue, T-DM1-ersetzende Zweitlinientherapie und Drittlinientherapie in dem aktualisierten Therapiealgorithmus der Kommission Mamma der AGO e.V. aus dem Jahr 2022 wider, wobei die gute Wirksamkeit von T-DXd in der Drittlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs auch bereits in der aktuellen Version der ESMO-Leitlinie aus dem Jahr 2021 aufgegriffen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-16 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^b	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	3.371 – 3.746 ^c
B ^b	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	1 – 1.531 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Trastuzumab-Deruxtecan wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt</p> <p>c: Eine Doppelbehandlung in aufeinander folgenden Therapielinien ist medizinisch nicht indiziert, Trastuzumab-Deruxtecan kann daher nur einmal in einer der beiden Therapielinien gegeben werden. Die Gesamtpopulation entspricht daher nicht der Summe beider Teilpopulationen.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-17 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A ^b	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	ggü. Trastuzumab Emtansin (T-DM1): Beträchtlich	3.371 – 3.746 ^c
B ^b	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Ggü. Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin: Nicht quantifizierbar ; ggü. Trastuzumab Emtansin (T-DM1): Nicht quantifizierbar ; ggü. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin: Nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich ; ggü. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin: Nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich ; ggü. Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib: Nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich	1 – 1.531 ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Trastuzumab-Deruxtecan wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt.</p> <p>c: Eine Doppelbehandlung in aufeinander folgenden Therapielinien ist medizinisch nicht indiziert, Trastuzumab-Deruxtecan kann daher nur einmal in einer der beiden Therapielinien gegeben werden. Die Gesamtpopulation entspricht daher nicht der Summe beider Teilpopulationen.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^b	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	159.583,83 €
B ^b	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	159.583,83 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Kosten sind gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15. Juli 2022 dargestellt.</p> <p>b: Trastuzumab-Deruxtecan wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patient*innen sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	83.841,12 €
B	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ^c	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mind. 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.	172.148,45 € oder 174.611,80 € ^d
B	Erwachsene Patient*innen mit	Trastuzumab Emtansin ^c	Erwachsene Patient*innen mit HER2-positivem,	83.841,12 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.		inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patient*innen sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	
B	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin ^c	Patient*innen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs.	41.151,55 €
B	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs,	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	Erwachsene Patient*innen mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 überexprimieren; bei Patient*innen mit fortgeschrittener oder metastasierter	41.318,57 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	die bereits mind. zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.		Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.	
B	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib	Erwachsene Patient*innen mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 überexprimieren; bei Patient*innen mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft.	74.913,59 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für die Berechnung der Kosten der Therapie, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist, wurden die Werte in jedem Berechnungsschritt jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die GKV wird der G-BA-Methodik gefolgt und auf Basis des theoretischen Verbrauchs inklusive Verwurf gerechnet. Es kommt damit zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für T-DXd und der zVT.</p> <p>c: Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab sowie Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin sind aus Sicht von Daiichi Sankyo als zusätzliche Optionen innerhalb der zVT patientenindividuelle Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen.</p> <p>d: Verabreichung von Trastuzumab intravenös bzw. subkutan.</p> <p>Die Kosten sind gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15. Juli 2022 dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben & Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Anforderungen an die Diagnostik

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem *in vitro*-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu[®] darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin ersetzt werden.

Art der Anwendung

Enhertu[®] ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Enhertu darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu[®] beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu[®] als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Entsprechend den örtlichen Behandlungsgepflogenheiten können je nach Verträglichkeit für den Patienten zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika gegeben werden. Wenn der Patient infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu[®] gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu[®] erfordern. Die Dosis von Enhertu[®] darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enhertu[®] erforderlich. Für Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance (ClCr) ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD von Grad 1 und 2 festgestellt. Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x oberer Normwert (ULN), unabhängig vom Aspartat-Transaminase [AST]-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5$ x ULN, unabhängig vom AST-Wert kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis***

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu[®] vor. Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patienten ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z.B. $\geq 0,5$ mg/kg Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu[®] muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend wieder aufgenommen werden. Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z.B. ≥ 1 mg/kg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen oder so lange, bis sich die klinischen Befunde und die Befunde des Thorax-CTs vollständig zurückgebildet haben. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu[®] muss bei Patienten, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben.

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich fieberhafter Neutropenie, wurden in klinischen Studien mit Enhertu[®] berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu[®] und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu[®] eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen.

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Unter anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Unter den 234 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die mit 5,4 mg/kg Enhertu[®] behandelt wurden, wurde über drei Fälle (1,3 %) von asymptomatischer Abnahme der LVEF berichtet, von denen 2 (0,9 %) Grad 2 und 1 (0,4 %) Grad 3 waren. Die beobachtete Häufigkeit der Abnahme der LVEF, basierend auf Laborparametern (Echokardiogramm oder Multigated-Acquisition [MUGA]-Scan) betrug 37 (16,9 %); alle waren Grad 2. Es wurde keine Abnahme der LVEF auf weniger als 40 % oder eine absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % beobachtet. Die Behandlung mit Enhertu[®] wurde nicht bei Patienten mit einer LVEF von weniger als 50 % vor Therapiebeginn untersucht.

Vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen. Enhertu[®] muss bei Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden.

Embryofetale Toxizität

Enhertu[®] kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase I-Inhibitor-Komponente von Enhertu[®], auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähigen Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu[®] und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase I-Hemmers DXd sind, muss Enhertu[®] bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu[®] (Trastuzumab-Deruxtecan) in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu[®] (Trastuzumab-Deruxtecan) verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird:

- Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal für ILD/ Pneumonitis
- Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern