



IQWiG-Berichte – Nr. 1445

**Trastuzumab-Deruxtecan
(Mammakarzinom, nach ≥ 2
Vortherapien) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-81
Version: 1.0
Stand: 27.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-81

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Moritz Felsch
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Katrin Nink

Schlagwörter

Trastuzumab, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords

Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab-Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien	I.19
I Anhang B Vom pU vorgelegte Evidenz	I.20
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.22

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.5
Tabelle 3: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .I.	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.9
Tabelle 5: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZusatznutzensI.	16
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Evidenz.....	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab-Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als geeignete Therapieoptionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe berücksichtigt der pU neben den Optionen, die gemäß G-BA als geeignete Komparatoren angesehen werden, zusätzlich auch Trastuzumab-Emtansin (nur für Patientinnen und Patienten, die Trastuzumab-Emtansin in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben) sowie die Kombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin als weitere Optionen. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es werden ausschließlich die vom G-BA als geeignete Komparatoren benannten Wirkstoffkombinationen betrachtet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die von ihm durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DESTINY-Breast02 zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Durch die Vollständigkeitsprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU abgesehen von der Studie DESTINY-Breast02 keine weitere direkt vergleichende RCT identifiziert.

Gemäß Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers lagen zur Studie DESTINY-Breast02 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Auswertungen vor. Der 1. Datenschnitt der Studie erfolgte am 30.06.2022, sodass gemäß pU die Daten für das vorliegende Nutzendossier nicht herangezogen werden konnten. Der pU weist in Modul 4 B des Dossiers jedoch darauf hin, dass Daten aus der Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.

Weitere Untersuchungen

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich einschließt, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert neben einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite, 8 Studien auf Vergleichsseite, aus denen er jeweils einzelne Arme heranzieht.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU stellt für seine Bewertung die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie DESTINY-Breast01 zu Trastuzumab-Deruxtecan den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (PFS) jeweils deskriptiv gegenüber. Neben der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten berücksichtigt der pU für seine Bewertung die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten unter Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01. Für diese Endpunkte legt der pU in Modul 4 B des Dossiers keine Aufarbeitung von Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS legt der pU neben der deskriptiven Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast01 und den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen zum Vergleich dieser Ergebnisse vor. Diese Auswertungen zieht der pU für seine Bewertung des Zusatznutzens nach eigener Angabe supportiv heran.

Die Bewertung des pU beruht damit maßgeblich auf der Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 sowie der rein deskriptiven Gegenüberstellung dieser Daten mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Auch die rein deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus der Studie DESTINY-Breast01 mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Zudem sind die vom pU supportiv vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen der Studie DESTINY Breast01 mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für einzelne Endpunkte durchzuführen, nicht sachgerecht.

Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Unabhängig von diesen Mängeln lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht hinreichend prüfen, ob die Studien auf der Vergleichsseite überhaupt der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Aufgrund von unzureichenden Informationen zur Vorbehandlung bleibt insbesondere unklar, ob sich jeweils die gesamte Studienpopulation in der Therapiesituation des vorliegenden Anwendungsgebiets befindet oder ggf. nur eine Teilpopulation der Studien diese erfüllt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als geeignete Therapieoptionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe berücksichtigt der pU neben den Optionen, die gemäß G-BA als geeignete Komparatoren angesehen werden, zusätzlich auch Trastuzumab-Emtansin (nur für Patientinnen und Patienten, die Trastuzumab-Emtansin in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben) sowie die Kombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin als weitere Optionen. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es werden ausschließlich die vom G-BA als geeignete Komparatoren benannten Wirkstoffkombinationen betrachtet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Trastuzumab-Deruxtecan (Stand zum 08.06.2022)
- bibliografische Recherchen zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 27.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 23.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 07.06.2022)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.06.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 09.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die von ihm durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DESTINY-Breast02 [1,2] zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Durch die Vollständigkeitsprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU abgesehen von der Studie DESTINY-Breast02 keine weitere direkt vergleichende RCT identifiziert.

Gemäß Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers lagen zur Studie DESTINY-Breast02 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Auswertungen vor. Der 1. Datenschnitt der Studie erfolgte am 30.06.2022, sodass gemäß pU die Daten für das vorliegende Nutzendossier nicht herangezogen werden konnten. Der pU weist in Modul 4 B des Dossiers jedoch darauf hin, dass Daten aus der Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.

Bei der Studie DESTINY-Breast02 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl, wobei die Entscheidung für eine dieser Kombinationen vor der

Randomisierung getroffen werden muss. In die Studie werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und vorangegangener Trastuzumab-Emtansin-Behandlung eingeschlossen. Für die Patientinnen und Patienten muss gemäß Einschlusskriterien eine radiologische Progression dokumentiert worden sein, die entweder während oder nach der letzten Vorbehandlung oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten ist. Zusätzlich dürfen die Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit nicht mit Capecitabin behandelt worden sein. Anhand der im Dossier vorliegenden Informationen zum Studiendesign sowie der Ein- und Ausschlusskriterien wird die Studie DESTINY-Breast02 als potenziell relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschätzt. Ohne weitere Informationen zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beispielsweise zur Vorbehandlung lässt sich jedoch nicht beurteilen, ob gegebenenfalls die gesamte Studienpopulation für die Nutzenbewertung relevant ist oder lediglich eine Teilpopulation, die sich in der entsprechenden Therapiesituation gemäß der vorliegenden Fragestellung befindet.

Weitere Untersuchungen

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich einschließt, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert neben einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite, 8 Studien auf Vergleichsseite, aus denen er jeweils einzelne Arme heranzieht. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan: DESTINY-Breast01

Aufseiten der Intervention identifiziert der pU die nicht kontrollierte Studie DESTINY-Breast01 [3]. Bei dieser Studie handelt es sich um eine noch laufende, 2-teilige Studie, in der die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom untersucht wird, deren Erkrankung gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin resistent oder refraktär ist. Die Studie besteht aus 2 Teilen. Im randomisierten 1. Teil der Studie, wurden verschiedene Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan verglichen. Im nicht randomisierten 2. Teil werden alle Patientinnen und Patienten mit 5,4 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab-Deruxtecan behandelt, was der Dosierung gemäß Fachinformation entspricht [4]. Der pU legt im Dossier aus der Studie DESTINY-Breast01 Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten vor, die im Rahmen der Studie mit dieser Dosierung behandelt wurden.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU insgesamt 8 Studien, darunter 4 RCTs (EGF100151 [5], NALA [6], EGF104900 [7], HER2CLIMB [8]) und 4 1-armige Studien (Bian 2014 [9], Cetin 2014 [10], Kroep 2010 [11], TRASTYVERE [12]). In

diesen Studien wurden die unterschiedlichen Wirkstoffkombinationen untersucht, die vom G-BA als geeignete Komparatoren benannt wurden. In die Studien wurden jeweils unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen, die sich aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien zur Vorbehandlung insbesondere in Bezug auf die Therapiesituation unterscheiden, in der sich die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befinden.

Eine Übersicht mit Details zu den eingeschlossenen Patientenpopulationen und den in den Studien eingesetzten Wirkstoffkombinationen findet sich in Tabelle 6 in I Anhang B.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

Der pU stellt für seine Bewertung die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 zu Trastuzumab-Deruxtecan den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (PFS) jeweils deskriptiv gegenüber. Neben der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten berücksichtigt der pU für seine Bewertung die Ergebnisse zu Tumoransprechen und unerwünschten Ereignissen (UEs) unter Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01. Für diese Endpunkte legt der pU in Modul 4 B des Dossiers keine Aufarbeitung von Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS legt der pU neben der deskriptiven Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast01 und den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen zum Vergleich dieser Ergebnisse vor. Die MAIC-Analysen basieren für Trastuzumab-Deruxtecan dabei auf Ergebnissen aus individuellen Patientendaten (IPD), während für die Studien zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Methode von Guyot 2012 [13] für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS Daten aus den Kaplan-Meier-Kurven in den Publikationen der einzelnen Studien generiert wurden. Bei Vorliegen von mehreren Studien zu einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU zusätzlich Metaanalysen basierend auf den MAIC-Analysen durch. Die Ergebnisse der MAIC-Analysen bzw. der Metaanalysen zieht der pU für seine Bewertung des Zusatznutzens nach eigener Angabe supportiv heran.

Die Bewertung des pU beruht damit maßgeblich auf der Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 sowie der rein deskriptiven Gegenüberstellung dieser Daten mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Auch die rein deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus der Studie DESTINY-Breast01 mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU supportiv vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen der Studie DESTINY Breast01 mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [14]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [15]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für einzelne Endpunkte durchzuführen, nicht sachgerecht.

Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Unabhängig von den oben beschriebenen Mängeln lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht hinreichend prüfen, ob die Studien auf der Vergleichsseite überhaupt der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Für den Großteil der vom pU berücksichtigten Studien zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt unklar, ob sich die gesamte Studienpopulation in der Therapiesituation des vorliegenden Anwendungsgebiets befindet oder ggf. nur eine Teilpopulation der Studien diese erfüllt. In Modul 4 B des Dossiers legt der pU insbesondere keine Informationen zur Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit gegen HER2 gerichteten Therapien vor. Aus diesem Grund lässt sich für den Großteil der Studien nicht beurteilen, ob die jeweilige Studienpopulation der Population im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Der pU thematisiert dies im Dossier nicht und zieht für seine vergleichenden Auswertungen dennoch Ergebnisse der gesamten Studienpopulationen für alle Studien heran, die er aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Zu berücksichtigen wäre aus den Studien ausschließlich jeweils die Teilpopulation, die sich in der entsprechenden Therapiesituation der vorliegenden Fragestellung befindet.

Darüber hinaus ist bereits auf Basis der vorliegenden Informationen für einige der Studien auf der Vergleichsseite ersichtlich, dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Teil der Studienpopulation nicht gegeben ist. So wurden in die Studien zur Therapieoption Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib zu einem hohen Anteil Hormonrezeptor(HR)-positive Patientinnen eingeschlossen (Studie EGF104900: 49,0 %, Studie TRASTYVERE: 63,5 %). Diese Therapieoption wurde vom G-BA jedoch nur für HR-negative Patientinnen und Patienten als geeigneter Komparator benannt. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen großen Anteil der Patientinnen in den Studien EGF104900 und TRASTYVERE nicht umgesetzt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom) und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der gegenüber den vom G-BA vorgegebenen Therapieoptionen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Daiichi Sankyo. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523585>.
2. Daiichi Sankyo. A phase 3, multicenter, randomized, openlabel, active-controlled study of Trastuzumab-Deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 (DESTINY-Breast02); Study DS8201-A-U301; Clinical Study Protocol [unveröffentlicht]. 2020.
3. Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(7): 610-621. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
4. Daiichi Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Cameron D, Casey M, Oliva C et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15(9): 924-934. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181>.
6. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(27): 3138-3149. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00147>.
7. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2585-2592. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725>.
8. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(7): 597-609. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>.
9. Bian L, Wang T, Zhang SH et al. Ki-67 index as a prognostic factor of subsequent lapatinib-based therapy in HER2-positive metastatic breast cancer with resistance to trastuzumab. *Cancer Biol Ther* 2014; 15(4): 365-370. <https://dx.doi.org/10.4161/cbt.27624>.
10. Cetin B, Benekli M, Turker I et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer: a multicentre study of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *J Chemother* 2014; 26(5): 300-305. <https://dx.doi.org/10.1179/1973947813Y.0000000147>.

11. Kroep JR, Linn SC, Boven E et al. Lapatinib: clinical benefit in patients with HER 2-positive advanced breast cancer. *Neth J Med* 2010; 68(9): 371-376.
12. Gavila J, De La Haba J, Bermejo B et al. A retrospective, multicenter study of the efficacy of lapatinib plus trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab, lapatinib, or both: the Trastyvere study. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(3): 420-428. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-019-02145-4>.
13. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-9>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
16. Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(3): 533-543. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9885-0>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Trastuzumab-Deruxtecan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a

I Anhang B Vom pU vorgelegte Evidenz

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Evidenz (mehreseitige Tabelle)

Studie [Zitat]	Studiendesign	Population	Intervention(en)
Studie zu Trastuzumab-Deruxtecan			
DESTINY-Breast01 [3]	2-teilige Studie, teilweise randomisiert ^a	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom, deren Krankheit gegenüber Trastuzumab-Emtansin resistent oder refraktär ist	Trastuzumab-Deruxtecan
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie			
Bian 2014 [9]	1-armig	erwachsene Patientinnen mit metastasiertem und invasivem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach Therapieregimen fortgeschritten ist, die ein Anthrazyklin und ein Taxan enthielten, und die eine Resistenz gegenüber einer Trastuzumab-basierten Therapie entwickelt haben ^b	Lapatinib + Capecitabin
EGF100151 [5,16]	RCT	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach Therapieregimen fortgeschritten ist, die mindestens ein Anthrazyklin, ein Taxan und Trastuzumab beinhalteten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib + Capecitabin^c ▪ Capecitabin
Cetin 2014 [10]	1-armig, retrospektiv	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach einer Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer Anthrazyklin- und / oder Taxan-basierten Chemotherapie fortgeschritten ist	Lapatinib + Capecitabin
Kroep 2010 [11]	1-armig	Erwachsene mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach einem Therapieregime fortgeschritten ist, das ein Anthrazyklin, ein Taxan und Trastuzumab beinhaltete	Lapatinib + Capecitabin
NALA [6]	RCT	Erwachsene mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom mit mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen der metastasierten Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neratinib + Capecitabin ▪ Lapatinib + Capecitabin^c
EGF104900 [7]	RCT	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung unter dem letzten Therapieregime, das Trastuzumab beinhalten musste, fortgeschritten ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab + Lapatinib^d ▪ Lapatinib
TRASTYVERE [12]	1-armig, retrospektiv	erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom, deren metastasierte Erkrankung nach mindestens einem Therapieregime mit Trastuzumab und / oder Lapatinib (mit Ausnahme der Kombination von Trastuzumab und Lapatinib) fortgeschritten ist	Trastuzumab + Lapatinib

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Evidenz (mehrseitige Tabelle)

Studie [Zitat]	Studiendesign	Population	Intervention(en)
HER2CLIMB [8]	RCT	Erwachsene mit HER2-positivem, nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin ▪ Placebo + Trastuzumab + Capecitabin^c
<p>a. Die Studie besteht aus 2 Teilen. Im randomisierten 1. Teil wurden verschiedene Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan verglichen. Im nicht randomisierten 2. Teil werden alle Patientinnen und Patienten mit 5,4 mg/kg Körpergewicht Trastuzumab-Deruxtecan behandelt.</p> <p>b. definiert als Progression der metastasierten Erkrankung während der Behandlung mit Trastuzumab</p> <p>c. Für den Vergleich gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan berücksichtigt der pU den Studienarm zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin.</p> <p>d. Für den Vergleich gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan berücksichtigt der pU den Studienarm zu Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib.</p> <p>e. Für den Vergleich gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan berücksichtigt der pU den Studienarm zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.</p> <p>HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 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.

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“*

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

Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) –

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

Auftrag: A22-81

Version: 1.0

Stand: 27.10.2022

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.21
II 3 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

Seite

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation [1] wird Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom angewendet, die bereits mindestens 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. Dies entspricht der Charakterisierung der Zielpopulation durch den pU.

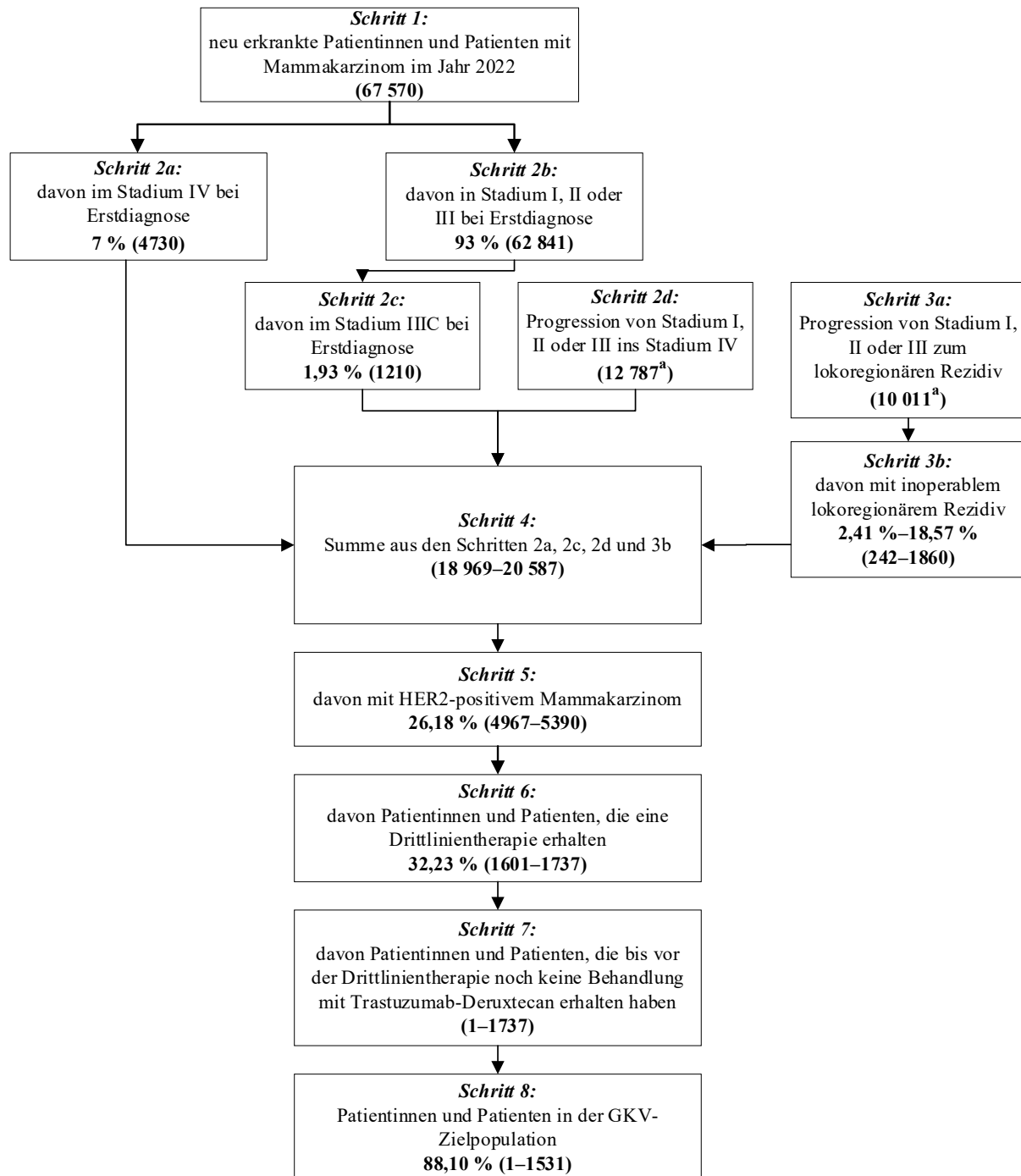
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt das HER2-positive, metastasierte Mammakarzinom als eine nach wie vor unheilbare Erkrankung, die in allen Therapielinien eine palliative Situation für die Betroffenen darstellt. Der pU begründet den hohen therapeutischen Bedarf insbesondere mit einer stark verkürzten Lebenszeit ab der 2. Therapielinie, Daten zum medianen progressionsfreien Überleben sowie bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit Resistenzbildungen gegen Therapien, die gegen HER2 gerichtet sind.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

a. Zur Berechnung verwendet der pU nicht kumulative Inzidenzen bzw. den umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzer über einen Zeitraum von 15 Jahren aus einer anderen Datenquelle und wendet sie auf die Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren von 2007 bis 2021 an.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;
pU; pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Jahr 2022

Um die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland zu schätzen, zieht der pU die gemeinsame Veröffentlichung Krebs in Deutschland für 2017 / 2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [2] heran. Der pU entnimmt der Quelle eine Anzahl von 66 800 (Frauen) und 770 (Männer) prognostizierten Neuerkrankungen für das Jahr 2022 und summiert beide Anzahlen.

Schritt 2a: Von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert das metastasierte Mammakarzinom als Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Mit Verweis auf die in Schritt 1 genannte Quelle [2] veranschlagt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Anteilswert von 7 %.

Schritt 2b: Von Schritt 1 diejenigen mit Mammakarzinom in einem früheren Stadium (I bis III) bei Erstdiagnose

Der pU bildet die Differenz aus 100 % aller Neuerkrankungen in den Stadien I bis IV und 7 % im Stadium IV (siehe Schritt 2a) und bestimmt somit einen Anteil von 93 % der Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein früheres Stadium (I bis III) aufweisen.

Schritt 2c: Von Schritt 2b diejenigen mit Mammakarzinom im Stadium IIIC bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert das inoperable Mammakarzinom als Stadium IIIC gemäß der Klassifikation der UICC.

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Mammakarzinom im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zieht der pU Angaben aus dem Hessischen Krebsregister mit Daten zur Inzidenz und Mortalität für das Jahr 2016 heran [3] und berechnet auf Basis der Quelle einen Anteilswert von 1,93 %. Für die Ermittlung des Anteilswerts setzt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekanntem Stadium IIIC (47) ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom mit bekannten Stadien IA bis IIIC (2441).

Schritt 2d: Patientinnen und Patienten in Stadium I, II oder III mit Progression ins Stadium IV

Zunächst stellt der pU Daten einer Auswertung des ZfKD mit Datenstand 21.12.2021 zur Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland bei Frauen und Männern in den Jahren von 2007 bis 2018 [4] dar. Da der Auswertung des ZfKD lediglich die Inzidenz des Mammakarzinoms bis zum Jahr 2018 zu entnehmen ist, prognostiziert der pU die Inzidenzen

für die Jahre 2019 bis 2021 daraufhin selbst, indem er die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate ermittelt. Hierfür zieht der pU als Endwert die für das Jahr 2022 prognostizierte Inzidenz für Männer und Frauen (67 570) heran (siehe Schritt 1). Als Startwert legt der pU den letzten verfügbaren Wert der Auswertung des ZfKD für das Jahr 2018 (70 617 auf Basis von [4]) zugrunde, wobei er die Fallzahlen für Frauen und Männer summiert. Der pU berechnet eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von $-1,10\%$. Der pU wendet sie auf die Inzidenz (Summe, siehe oben) aus dem Jahr 2018 aus der Auswertung des ZfKD an und prognostiziert auf Basis dessen die Inzidenz für das Jahr 2019. Für die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2020 und 2021 wendet der pU die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate jeweils auf die entsprechende Inzidenz des Vorjahres an.

Anschließend zieht der pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zum Überleben von 58 903 Frauen beim Mammakarzinom basierend auf den Diagnosejahrgängen von 1998 bis 2020 heran [5] und entnimmt der Quelle Angaben zur kumulativen Inzidenz der Metastasierung bei denjenigen Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine Metastasierung aufwiesen. Anschließend berechnet der pU auf Basis dieser Angaben die nicht kumulativen Inzidenzen – also die Inzidenz in Prozent je Beobachtungsjahr – für den Zeitraum von 15 Jahren und multipliziert diese mit den entsprechenden Inzidenzen (Fallzahlen) der Patientinnen und Patienten für die Jahre von 2007 bis 2021 (siehe voriger Absatz).

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten in Stadium I, II oder III mit Progression zum lokoregionären Rezidiv

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf ein lokoregionäres Rezidiv erleiden, zieht der pU zunächst die summierten Inzidenzen für Männer und Frauen mit Mammakarzinom der Jahre von 2007 bis 2021 heran (siehe Schritt 2d, dort 1. Absatz). Weiterhin zieht der pU erneut die Auswertung des TRM heran [5] und entnimmt der Quelle Angaben zu kumulativen Inzidenzen des Lokalrezidivs bzw. zu umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzern des Lymphknotenrezidivs bei denjenigen Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch kein Rezidiv aufwiesen. Beide Rezidivformen würden zu lokoregionären Rezidiven zusammengefasst. Auf Basis dieser Angaben berechnet der pU die Inzidenzen – also die Inzidenz in Prozent je Beobachtungsjahr – für einen Zeitraum von 15 Jahren und multipliziert diese mit den entsprechenden Inzidenzen (Fallzahlen) der Patientinnen und Patienten für die Jahre von 2007 bis 2021. Hierbei summiert der pU abschließend die von ihm errechneten Fallzahlen für das Lokalrezidiv sowie das Lymphknotenrezidiv.

Schritt 3b: Von Schritt 3a diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren lokoregionäres Rezidiv inoperabel ist, weist der pU eine Spanne von $2,41\%$ bis $18,57\%$ aus.

Für die Untergrenze verweist der pU auf eine monozentrische US-amerikanische Studie [6], in der u. a. das Auftreten von Lokalrezidiven bei insgesamt 2038 Patientinnen untersucht wurde, die vor dem Jahr 1999 mit einer brusterhaltenden Operation plus Strahlentherapie behandelt

wurden. Dabei wiesen 166 Patientinnen im Verlauf innerhalb einer medianen Follow-up-Periode von 20 Jahren ein ipsilaterales Rezidiv auf, von denen 4 Rezidive als inoperabel eingestuft wurden.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Publikation zu einer monozentrischen französischen Studie heran [7]. In der Studie wurde für 586 oder 596 (abweichende Angaben in der Publikation) Patientinnen (und ggf. Patienten), die zwischen Januar 1975 und Dezember 1983 mit brusterhaltender Operation und Strahlentherapie behandelt wurden, für eine mediane Follow-up-Periode von 71 Monaten eine Anzahl von 70 Lokalrezidiven berichtet, von denen 13 als inoperabel eingestuft wurden.

Die von ihm ermittelten Anteilswerte multipliziert der pU mit der Patientenzahl aus Schritt 3a.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 2a, 2c, 2d und 3b

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a, 2c, 2d sowie 3b und weist eine Spanne der Patientinnen und Patienten aus, die ein metastasiertes oder inoperables Mammakarzinom aufweisen und für die eine Erstlinientherapie in diesen Stadien infrage kommt.

Schritt 5: Von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-positiven Rezeptorstatus aufweisen, zieht der pU eine Publikation von Hartkopf et al. heran, in der Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register dargestellt werden [8]. In das multizentrische Register werden Patientinnen in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapiesituation oder mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Mammakarzinom unabhängig von der Therapielinie aufgenommen. Bis August 2019 wurden in einem Zeitraum von 72,6 Monaten insgesamt 3339 Patientinnen eingeschlossen. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteilswert von 26,18 % der Patientinnen, die einen HER2-positiven Rezeptorstatus aufweisen und multipliziert diesen mit der Spanne aus Schritt 4.

Schritt 6: Von Schritt 5 diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten

Der pU zieht eine von ihm beauftragte Sonderauswertung des deutschen OPAL-Registers [9] heran. In die Auswertung gingen Daten von 692 Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom ein, die im Zeitraum vom 28.02.2007 bis 31.08.2020 rekrutiert wurden und bereits eine Erstlinientherapie erhalten haben. 223 (32,23 %) von ihnen haben bis August 2020 eine Drittlinientherapie erhalten. Der pU multipliziert den Anteilswert mit der Spanne aus Schritt 5.

Schritt 7: Von Schritt 6 diejenigen Patientinnen und Patienten, die bis vor der Drittlinientherapie noch keine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erhalten haben

Der pU erläutert, dass Trastuzumab-Deruxtecan ebenfalls für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven inoperablen oder metastasierten Mammakarzinom in der Zweitlinientherapie zugelassen ist. Weiterhin führt der pU aus, dass Trastuzumab-Deruxtecan von Fachgesellschaften in der Zweitlinientherapie empfohlen werde. Da eine Doppelbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Trastuzumab-Deruxtecan in aufeinander folgenden Therapielinien bei metastasiertem Mammakarzinom nach Aussage des pU weder empfohlen noch indiziert sei, würden Patientinnen und Patienten, die Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinie erhalten haben, es nicht erneut in der Drittlinie erhalten. Der pU geht aufgrund dessen von einer Überschätzung seiner hergeleiteten Untergrenze aus und setzt die Untergrenze deswegen auf 1 Patientin bzw. 1 Patienten fest.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,10 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 1 bis 1531 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU ausgewiesene Spanne ist jedoch insgesamt unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu den Schritten 1 bis 4: Inzidenzen als Basis der Herleitung der Patientenzahlen

Einerseits werden durch das Vorgehen des pU in der Herleitung der Patientenzahlen ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Mammakarzinom im aktuellen Jahr

- im Stadium IIIC oder IV erstdiagnostiziert wird oder
- eine Progression zu einem inoperablen lokoregionären Rezidiv oder ins Stadium IV aufweist.

Diese Patientinnen und Patienten können folglich erst im aktuellen Jahr eine gegen HER2 gerichtete Erstlinientherapie in den oben genannten Stadien erhalten. Es ist jedoch fraglich, ob diese Patientinnen und Patienten im aktuellen Jahr auch mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten und für sie zusätzlich eine weitere Therapielinie im gleichen Jahr infrage kommt. Demnach erfüllt gegebenenfalls nur ein Teil der Patientinnen und Patienten, die der pU in den Schritten 1 bis 4 einschließt, das für das vorliegende Anwendungsgebiet notwendige Kriterium von ≥ 2 gegen HER2 gerichteten Vortherapien [1].

Andererseits berücksichtigt der pU in seiner Herleitung nicht diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen in den Vorjahren ein inoperables oder metastasiertes Mammakarzinom

diagnostiziert wurde und die bis in das aktuelle Jahr ≥ 2 gegen HER2 gerichtete Vortherapien erhalten haben.

Zu den Schritten 2a, 2b und 2c: Stadienverteilung bei Erstdiagnose

Die vom pU herangezogenen Quellen [2,3] weisen hohe Fallzahlen bzw. Anteilswerte der Patientinnen mit unbekanntem UICC-Stadium auf, weswegen die Anteilswerte von den vom pU veranschlagten abweichen können. Der Unsicherheit hätte durch Berücksichtigung von Spannen (siehe z. B. [12]) in höherem Maße Rechnung getragen werden können.

Zu den Schritten 2d und 3a: Patientinnen und Patienten mit Progression zu lokoregionärem Rezidiv oder ins Stadium IV

Es ist unklar, weshalb der pU – abweichend von seiner Beschreibung in Modul 3 B – für Lymphknotenrezidive nicht die Angaben zu den kumulativen Inzidenzen aus der von ihm herangezogenen Quelle [5] verwendet, sondern die Angaben zum umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzer. Eine eigene Berechnung auf Basis der Angaben zur kumulativen Inzidenz des Lymphknotenrezidivs führt zu einer niedrigeren Fallzahl, weswegen das Vorgehen des pU in diesem Schritt zunächst eine Überschätzung darstellen kann. Zur Unsicherheit führt hingegen, dass in der vom pU für diesen Schritt herangezogenen Quelle [5] auf eine mögliche Unterschätzung aufgrund von Untererfassung hingewiesen wird. Zusätzlich basieren die Daten teilweise auf älteren Diagnosejahrgängen (seit 1998 [5]) und können somit eine eingeschränkte Aktualität aufweisen.

Darüber hinaus gibt der pU übergreifend für die Schritte 2a bis 3d korrekt an, dass durch sein Vorgehen Patientinnen und Patienten potenziell mehrfach erfasst werden, die im Krankheitsverlauf sowohl ein inoperables lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasen entwickeln können.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv

In diesem Schritt führen die folgenden Aspekte zu Unsicherheiten: Erstens werden in den herangezogenen Studien [6,7] ausschließlich Rezidive bei Patientinnen nach primär brusterhaltender Operation betrachtet, während Rezidive bei Patientinnen nach Mastektomie von der Beobachtung ausgeschlossen waren. Gemäß der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 [13] wird eine modifiziert radikale Mastektomie jedoch immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist bzw. die Tumorausdehnung und damit das Rezidivrisiko erhöht sind. Zweitens handelt es sich bei den Probanden in den herangezogenen Studien [6,7] um Patientinnen und Patienten, die entweder in 1 US-amerikanischen Zentrum bis zum Jahr 1999 oder in 1 französischen Zentrum bis zum Jahr 1983 behandelt wurden. Daher lassen sich diese Anteile nicht ohne Weiteres auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragen.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (26,18 %) bezieht sich gemäß der zugrundeliegenden Quelle [8] auf Patientinnen, für die keine Beschränkung auf das inoperable oder metastasiertes Mammakarzinom vorlag. Der pU geht von identischen HER2-Positivitätsraten für das metastasierte sowie das inoperable Mammakarzinom aus. Die unklare Übertragbarkeit führt zu Unsicherheit in diesem Schritt. Zusätzlich wurden zur Berechnung des in der Quelle [8] angegebenen Anteilswerts offenbar im Nenner ausschließlich HER2-negative Patientinnen berücksichtigt, obwohl darin zusätzlich HER2-positive Patientinnen zu berücksichtigen sind, wodurch sich bei gleicher Datenbasis ein entsprechend niedrigerer Anteilswert ergibt. Der pU verweist selbst auf Quellen aus früheren Verfahren [14-16], denen auch abweichende Anteilswerte zu entnehmen sind. Der Unsicherheit hätte durch Berücksichtigung einer Spanne in höherem Maße Rechnung getragen werden können.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. Dem OPAL-Register [9] ist allerdings zu entnehmen, dass nicht alle in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten haben, sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie behandelt wurden. Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, kann sich ein abweichender Anteilswert ergeben.

Das Vorgehen des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinientherapie einzuschränken, ist für die untere Grenze vertretbar. Allerdings ist die Übertragbarkeit des Anteilswerts aus der Quelle [9] auf die Zielpopulation unklar, da die Auswertung ausschließlich Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom umfasst. Es ist unklar, inwiefern sich der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen Mammakarzinom übertragen lässt.

Es fallen auch Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet, die nach der gegen HER2 gerichteten Zweitlinientherapie keine Folgetherapie erhalten haben und für die eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan als Drittlinientherapie infrage kommt. Für die obere Grenze ist somit keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinientherapie vorzunehmen, sondern mit einer Zweitlinientherapie.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten, die bis vor der Drittlinientherapie noch keine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erhalten haben

Der pU schätzt die Untergrenze auf 1 Patient bzw. 1 Patientin und begründet dies mit Empfehlungen zum Einsatz von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie und einem weder empfohlenen noch indizierten weiteren Einsatz in der Drittlinientherapie. Abweichend vom Vorgehen des pU ist jedoch nicht davon auszugehen, dass im Betrachtungsjahr alle – bis

auf 1 – Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan bereits in der Zweitlinie erhalten haben. Die Gründe hierfür sind, dass Trastuzumab-Deruxtecan erst seit dem 01.02.2022 in der Lauer-Taxe gelistet ist und Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Verfügbarkeit von Trastuzumab-Deruxtecan ≥ 2 gegen HER2 gerichtete Vortherapien erhalten haben, zu berücksichtigen sind. Somit führt das Herabsetzen der Untergrenze auf 1 Patientin bzw. 1 Patienten durch den pU für das Betrachtungsjahr zu einer Unterschätzung der Untergrenze.

Berücksichtigung der Patientenzahlen in einem früheren Verfahren

Es liegen Patientenzahlen zu Tucatinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet vor [17]. Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende lediglich formal dahin gehend, dass es sich auf Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht [1], wohingegen sich das Anwendungsgebiet von Tucatinib auf Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht [18]. Dabei wird für Tucatinib davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Die zu Tucatinib für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne (1350 bis 1635 Patientinnen und Patienten) wurde als unterschätzt bewertet [17]. Somit stellt die vom pU angegebene Spanne (1 bis 1531 Patientinnen und Patienten) umso mehr eine Unterschätzung dar, sodass im vorliegenden Verfahren die höhere Spanne von 1350 bis 1635 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation veranschlagt werden kann.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die Inzidenz sowie die 5-Jahres-Prävalenz (jeweils rohe Rate je 100 000 Personen) mittels der – bezogen auf die Jahre 2018 und 2022 – jeweiligen durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate bis zum Jahr 2027 und erwartet einen leichten Rückgang der Inzidenz sowie der 5-Jahres-Prävalenz (jeweils Fallzahl).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	1–1531	<p>Die vom pU angegebene Spanne ist insgesamt aus den folgenden maßgeblichen Gründen unterschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteilswerte zur Stadienverteilung können abweichen ▪ Unsicherheit der Progressionsanteile durch über- und unterschätzende Aspekte ▪ unsichere Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, denen veraltete Daten zugrunde liegen ▪ Unklarheit der Übertragbarkeit einer rechnerisch nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom ▪ Anteilswerte für den Erhalt einer Drittlinientherapie, die sich auf eine abweichende Population beziehen ▪ Einschluss von ausschließlich inzidenten statt prävalenten Patientinnen und Patienten ▪ Für das Betrachtungsjahr nicht nachvollziehbare Reduktion der Untergrenze auf 1 Patientin bzw. 1 Patient
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden gemäß G-BA die folgenden Behandlungsoptionen als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet:

- Lapatinib + Capecitabin,
- Trastuzumab + Lapatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) und
- Trastuzumab + Capecitabin.

Abweichend zum Vorgehen des G-BA umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des pU zusätzlich:

- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und
- Trastuzumab Emtansin (nur für Patientinnen, die Trastuzumab Emtansin in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben).

In den folgenden Abschnitten werden die Angaben des pU zu den Kosten von Therapien kommentiert und dargestellt, die Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie und zugelassen und/oder verordnungsfähig sind. Dementsprechend werden die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab + Capecitabin, Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Trastuzumab Emtansin nicht bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [1,19].

Da in den Fachinformationen [1,19] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,19] – mit folgender Ausnahme: Für Capecitabin veranschlagt der pU je Gabe 3 Tabletten zu je 500 mg und 2

Tabletten zu je 150 mg. Davon abweichend sind der Fachinformation von Capecitabin [20] für die vom pU veranschlagte Körperoberfläche (KOF) (siehe unten) und Dosierung je Gabe 2 Tabletten zu je 500 mg und 5 Tabletten zu je 150 mg zu entnehmen.

Der Verbrauch von Trastuzumab-Deruxtecan und Trastuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen (≥ 18 Jahre) von 68,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [21] zugrunde.

Der Verbrauch von Capecitabin richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnung die DuBois-Formel und die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau von 166 cm und das durchschnittliche Körpergewicht von 68,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [21] zugrunde, aus denen er die durchschnittliche KOF von 1,76 m² für Frauen berechnet.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2022 wieder. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Für Capecitabin gibt der pU zunächst die Apothekenverkaufspreise der von ihm herangezogenen Präparate an. Für die weiteren Kostenberechnungen zieht er dann zwar stattdessen den jeweiligen Festbetrag heran, veranschlagt jedoch nicht die auf Basis der Festbeträge berechneten Herstellerrabatte, sondern die für die herangezogenen Präparate in der Lauer-Taxe angegebenen Herstellerrabatte.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab und Lapatinib beziehen sich auf Importarzneimittel. Diese sollen gemäß Dossiervorlage nicht berücksichtigt werden. Bei Ausschluss von Importarzneimitteln ergeben sich für beide Wirkstoffe höhere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt [1,19,20,22], stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Der pU setzt für Trastuzumab-Deruxtecan für die Initialdosis eine Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von > 2 Stunden in Höhe von 49,91 € an. Der Fachinformation [1] ist jedoch eine Infusionsdauer der Initialdosis von 90 Minuten zu entnehmen, sodass eine Pauschale für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten anzusetzen wäre. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, da gemäß der Fachinformation [1] Standarduntersuchungen der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden sollten, was vom pU jedoch nicht berücksichtigt wird.

Für Lapatinib und Trastuzumab entstehen zusätzliche Kosten für weitere kardiologische Untersuchungen [19,22], die der pU nicht veranschlagt.

Für Capecitabin entstehen zusätzliche Kosten für Augenuntersuchungen [20], die der pU nicht veranschlagt.

Für Trastuzumab-Deruxtecan und Trastuzumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für Trastuzumab-Deruxtecan ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 159 583,83 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Lapatinib + Capecitabin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 41 318,57 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU unterschätzt die Arzneimittelkosten, da er für Lapatinib ein Importpräparat heranzieht. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Trastuzumab + Lapatinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 74 913,59 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Der pU unterschätzt die Arzneimittelkosten, da er für beide Wirkstoffe Importpräparate heranzieht. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	157 981,56	192,87	1409,40	159 583,83	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Trastuzumab + Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben	38 951,28	964,87	1235,40	41 151,55	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt II 2).

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Lapatinib + Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben ^b	41 227,36	91,21	0	41 318,57	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da er für Lapatinib ein Importpräparat heranzieht. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
Trastuzumab + Lapatinib	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben ^c	68 426,53	2787,96	3699,10	74 913,59	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da er für Trastuzumab und Lapatinib Importpräparate heranzieht. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

a. Angaben des pU

b. die Zulassung ist beschränkt auf die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft [19]

c. nur für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom; die Zulassung ist beschränkt auf die metastasierte Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft [19]

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU berichtet, dass Trastuzumab-Deruxtecan sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden könne, erwartet jedoch eine überwiegende Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im ambulanten Bereich. Weiterhin weist der pU darauf hin, dass Trastuzumab-Deruxtecan in der 2. sowie in der 3. Therapielinie zugelassen ist. Durch einen höheren Empfehlungsgrad für die Anwendung in der 2. Therapielinie erwartet der pU eine Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan hauptsächlich bei diesem Patientenkollektiv.

II 3 Literatur

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

1. Daiichi Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0 - 85+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2007 - 2018. 2022.
5. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
6. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 845-851. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.035>.
7. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(5): 357-361.
8. Hartkopf AD, Emons J, Lux MP et al. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien. *Der Onkologe* 2020; 26(6): 530-541. <https://dx.doi.org/10.1007/s00761-020-00766-x>.
9. i Omedico. OPAL – Registerplattform Mammakarzinom. Sonderauswertung Her2-positives Mammakarzinom für Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datenstand: 31 AUG 2020.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens. 2020.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. 2021.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert / lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-09_pertuzumab-trastuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. 2021.
14. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab Emtansin (Kadcyla), Modul 3 A. 2013.
15. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO), Modul 3A. 2021.
16. Seagen Germany. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tucatinib (TUKYSA), Modul 3 A. 2021.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-26_tucatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Seagen. TUKYSA [online]. 2021 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Novartis Pharma. Tyverb 250 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Roche. Xeloda 150/500 mg [online]. 2021 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
21. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
22. Roche. Herceptin i. v. [online]. 2021 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.