

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	20
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	Verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
ISH	In-situ-Hybridisierung
IVD	In-vitro-Diagnostik
KI	Konfidenzintervall
LS-Mean	Least Squares-Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mTNBC	Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs (metastatic triple negative breast cancer)
MUGA	Multigated Akquisition
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
N	Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm
NB	Nicht bestimmbar
NE	Nicht erreicht
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-BR45	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SLD	Summe der längsten Durchmesser
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TNBC	Dreifach negativer Brustkrebs (triple negative breast cancer)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)
Handelsname:	Enhertu®
ATC-Code:	L01FD04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45087
Pharmazentralnummer (PZN)	17253219
ICD-10-GM-Code	C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)
Alpha-ID	I102088, I111628, I30188, I30192, I30186, I30187, I30191, I30193, I30190, I102998, I30194, I30196, I30195, I102970, I30197, I30198, I102971, I30199, I30200, I102972, I30201, I30202, I102973, I30203, I30204, I102974, I102999, I30205, I30206, I102868, I102867, I102975, I102639, I102866, I105065, I30207, I110488, I102638, I110550, I110820, I110819, I85465, I107602, I18062, I18054, I11608, I18059, I18053, I11611, I67758, I18063, I74771, I125298, I74657, I67683, I74347, I74679, I74678, I11610, I18058, I18055, I74672, I67684, I18061, I18052, I11609, I127392, I108851, I108852, I18056, I127393, I18057, I18060, I18064, I74772
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; PZN: Pharmazentralnummer; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2).	23.01.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	18.01.2021
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	11.07.2022
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.	12.12.2022
Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	<u>Capecitabin</u> oder <u>Eribulin</u> oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder <u>Taxan-haltige Therapie</u> ^c oder Sacituzumab Govitecan ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.</p> <p>d: Daiichi Sankyo sieht zusätzlich zu den vom G-BA benannten Optionen in der Patientengruppe der Patient*innen mit negativem HR-Status auch den Wirkstoff Sacituzumab Govitecan als zweckmäßig an.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>		

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

Am 27. September 2018, am 30. Mai 2022 und am 07. Dezember 2022 fanden Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Anwendungsgebiet zur Behandlung von inoperablem oder metastasiertem Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-low Brustkrebs gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderungen 2018-B-158, 2022-B-064 und 2022-B-254).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das zugelassene Anwendungsgebiet von T-DXd als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen).

Dieser Festlegung wird nur in Teilen gefolgt. Hinsichtlich der Kriterien 1 bis 3 des § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA ist die Bestimmung der zVT durch den G-BA aus Sicht der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) grundsätzlich nachvollziehbar. Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4, d. h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst sowohl Hormonrezeptor (HR)-positiven als auch HR-negativen Brustkrebs. Die verfügbaren Therapieoptionen für den HR-negativen Brustkrebs gemäß Anwendungsgebiet werden nach Überzeugung von Daiichi Sankyo nicht ausreichend berücksichtigt. In Hinblick auf den anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate, ADC) Sacituzumab Govitecan aus Sicht von Daiichi Sankyo ebenso eine Therapiealternative für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs dar. Sacituzumab Govitecan wurde im zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber den identischen zVT-Optionen, die auch für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd benannt wurden, zuerkannt. Darüber hinaus empfehlen mit der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), der European Society for Medical Oncology (ESMO), dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) aktuell bereits vier für den deutschen und internationalen Versorgungskontext relevante Fachgesellschaften in ihren Leitlinien für Patient*innen mit metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs (metastatic triple negative breast cancer, mTNBC) eine Therapie mit Sacituzumab Govitecan.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Das vorrangige Therapieziel ist die Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie der gute Allgemeinzustand und die gute Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden.

Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist bei Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher mit den Standardtherapien sehr gering. Auch zeigen nur wenige Studien Effekte im OS bei Brustkrebspatient*innen. Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs in unterschiedlichen Studien überlebten 7,6 bis 16,1 Monate, Patient*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Brustkrebs sogar nur etwa 3,4 bis 11,9 Monate. Daraus erschließt sich ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patient*innen, insbesondere solchen, die einen relevanten Überlebensvorteil erzielen können.

Auch die Vermeidung einer Tumorprogression hat für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs einen sehr hohen Stellenwert. Da eine Progression des metastasierten Mammakarzinoms in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, einer Verminderung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht und eine große emotionale Belastung für Patient*innen darstellt, ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS, Progression-Free Survival) für die Patient*innen unmittelbar relevant. Des Weiteren ist das Tumoransprechen essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums sowie begleitender, belastender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und hat einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patient*innen. Endpunkte, die das Tumoransprechen abbilden, sind unmittelbar patientenrelevant, da ein Rückgang der Krankheitssymptome bzw. eine später einsetzende Verschlechterung der Beschwerden für die Patient*innen direkt spürbar ist. Die Lebensqualität wird beim metastasierten Brustkrebs entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Neben der Schwere der UE und den Auswirkungen auf den Therapieverlauf (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung bzw. -abbruch) sind die Art und die Dauer der UE, die Handhabbarkeit der UE in der klinischen Praxis sowie der Einfluss von UE auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patient*innen zu berücksichtigen.

Die bisher zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-low Brustkrebses verfügbaren Therapieoptionen können die Anforderungen an eine optimale Versorgung der Patient*innen im palliativen Setting aufgrund ihrer limitierten Wirksamkeit und zu berücksichtigenden Toxizitäten nur begrenzt decken. Existiert in den ersten Therapielinien noch eine Reihe an Optionen, besteht spätestens nach der ersten Chemotherapie ein hoher ungedeckter Bedarf an weiteren wirksamen und verträglichen Therapien.

T-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige Chemotherapie). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04. Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität***Gesamtüberleben***

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie. In der Studie DESTINY-Breast04 betrug das mediane OS der Patient*innen unter T-DXd 23,4 Monate und war damit 6,6 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 16,8 Monaten (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,64 [0,49; 0,84], $p = 0,0010$). Diese signifikante Verlängerung des OS der Patient*innen entspricht einer Verringerung des Sterberisikos unter T-DXd im Vergleich zur zVT um 36 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in der Studie DESTINY-Breast04 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des OS um im Median 6,6 Monate stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für die Patient*innen dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

In der Studie DESTINY-Breast04 führte die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zVT zu einer 50 %-igen Verringerung des Risikos einer Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee [Blinded Independent Central Review, BICR]) oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,40; 0,63], $p < 0,0001$). Das mediane PFS lag im T-DXd-Arm bei 9,9 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 5,1 Monaten.

Das PFS2 ermöglicht es, Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Die Behandlung mit T-DXd führte in der Studie DESTINY-Breast04 im Vergleich zur Behandlung mit der zVT zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos um 45 % einer Progression oder unter der Folgetherapie zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,43; 0,70], $p < 0,0001$). Das mediane PFS2 lag im T-DXd-Arm bei 15,4 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 10,5 Monaten.

Die in der Studie DESTINY-Breast04 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des PFS und des PFS2 lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt PFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tumoransprechen

Unter der Behandlung mit T-DXd sprechen deutlich mehr Patient*innen auf die Therapie an: Die bestätigte objektive Ansprechrage (Objective Response Rate, ORR) lag bei 52,3 %, während im Kontrollarm nur 16,3 % der Patient*innen auf die Behandlung ansprachen (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 3,21 [2,28; 4,51], $p < 0,0001$). Das bessere Ansprechen spiegelte sich auch in einer stärkeren Verringerung der Tumorgröße, gemessen anhand der Summe der längsten Durchmesser (SLD), wider (Hedges' g [95 %-KI]: -0,82 [-1,02, -0,63]). Die Tumorgröße verringerte sich unter T-DXd im Mittel um 40,73 % und unter der Vergleichstherapie nur um 13,77 %. Auch die bestätigte klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate, CBR) und klinische Kontrollrate (Disease Control Rate, DCR) zeigen einen Vorteil von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T-DXd gegenüber der zVT (CBR: RR [95 %-KI]: 2,08 [1,68; 2,58], $p < 0,0001$; DCR (RR [95 %-KI]: 1,32 [1,19; 1,48], $p < 0,0001$). Die bestätigte CBR lag im T-DXd-Arm bei 70,2 % der Patient*innen, d. h. es wurde ein bestätigtes komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), ein teilweises Ansprechen (Partial Response, PR) oder eine stabile Erkrankung von mindestens 6 Monaten als bestes Gesamtansprechen erreicht. Dieser Anteil lag im Vergleichsarm bei nur 33,7 %. Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 87,1 % der Patient*innen ein bestätigtes CR, PR oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 65,8 %. Ebenfalls sprachen diese Patient*innen im Vergleich zur Behandlung nach Maßgabe des Arztes deutlich schneller auf die Therapie an: Im T-DXd-Arm betrug die mediane bestätigte Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) 5,0 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median bis zum Datenschnitt nicht erreicht (HR [95 %-KI]: 2,94 [1,99; 4,33], $p < 0,0001$). Auch im Endpunkt Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) zeigte sich ein deutlicher Vorteil von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm, der jedoch statistisch knapp nicht signifikant war.

Diese Ergebnisse belegen insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT in zahlreichen Endpunkten des Tumoransprechens. Für die Behandlung mit T-DXd in Bezug auf das Tumoransprechen zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsempunkt Tumoransprechen somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Zeit bis zur Hospitalisierung

In der Studie DESTINY-Breast04 wurde der Median der Zeit bis zur Hospitalisierung in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht; es lässt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von T-DXd beobachten, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung ist deshalb ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Die mediane Ereigniszeit bis zu einer klinisch relevanten bestätigten Verschlechterung der visuellen Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogens (EQ-5D-5L VAS) belief sich im T-DXd-Arm der Studie DESTINY-Breast04 auf 21,7 Monate. Im Vergleichsarm betrug die mediane Ereigniszeit 17,3 Monate. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,87], $p = 0,0058$).

Unter Therapie mit T-DXd ergibt sich im Vergleich mit der zVT somit eine signifikante Verringerung nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine bisher nicht erreichte und nicht nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast04 die validierten Fragebögen Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) (Items und Symptomskalen) und Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45 (QLQ-BR45) (Symptomskalen), wobei für den QLQ-BR45 das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde.

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd bei den Symptomskalen Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,47; 0,89], $p = 0,0075$) und Schmerz (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,32; 0,57], $p < 0,0001$) sowie den Items Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,41; 0,78], $p = 0,0005$) und Finanzielle Schwierigkeiten (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,40; 0,87], $p = 0,0074$). Lediglich bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR [95 %-KI]: 1,57 [1,17; 2,12], $p = 0,0030$). Mit der Gabe von T-DXd assoziierte Übelkeit und Erbrechen stellen allerdings eine bekannte Nebenwirkung von T-DXd dar, welche mittlerweile durch das medizinische Fachpersonal sehr gut kontrolliert werden kann und reversibel ist. In dem hier abgebildeten Zeitraum der Datenerhebung war hingegen noch keine spezifische Prophylaxe etabliert. Trotzdem gab es bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur einen Studienabbruch im T-DXd-Arm aufgrund dieser Nebenwirkung. Für die weiteren Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT.

Der EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument. In der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,52; 0,99], $p = 0,0430$) und in der Skala Armsymptome (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87], $p = 0,0085$) liegen bei der bestätigten Verschlechterung statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gegenüber der zVT vor. Für die beiden weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45, dass eine Behandlung mit T-DXd Vorteile im Bereich der patientenindividuellen Symptomatik gegenüber der zVT hat, da überwiegend signifikante Effekte zugunsten von T-DXd oder keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet wurden. Der einzige statistisch signifikant zuungunsten von T-DXd ausgefallene Effekt in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 stellt den Zusatznutzen basierend auf der patientenberichteten Symptomatik nicht infrage, da diese Symptome im klinischen Alltag, durch zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz von T-DXd,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient*innen zu erwarten.

Aus den berichteten Resultaten ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT signifikante Verringerung schwerwiegender und nicht schwerwiegender Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine bisher nicht erreichte und nicht nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 somit ein **Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)

In der Studie DESTINY-Breast04 konnten unter T-DXd zahlreiche signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT beobachtet werden.

In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ergaben sich bezüglich der bestätigten Verschlechterung statistisch signifikante Vorteile für T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm bei den Skalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,34; 0,68], $p < 0,0001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,44; 0,75], $p < 0,0001$), Kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,79], $p = 0,0003$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78], $p = 0,0001$). Zudem lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von T-DXd im globalen Gesundheitsstatus vor (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,52; 0,91], $p = 0,0078$). Auch in der Skala Emotionale Funktion war ein numerischer Vorteil für T-DXd zu beobachten, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Folglich zeigen alle Skalen des EORTC QLQ-C30, dass bei Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, die Lebensqualität deutlich länger aufrechterhalten werden kann.

In der Auswertung des EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen) zeigte sich bezüglich der bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von T-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm in der Skala Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,42; 0,79], $p = 0,0004$). Für die weiteren Skalen des EORTC QLQ-BR45 ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten von T-DXd oder der zVT.

Nicht zuletzt aufgrund der geringen Lebenserwartung der Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität mit einer relevanten Verbesserung gleichzusetzen. Die berichteten Resultate zu den Funktionsskalen der beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 dokumentieren eine signifikante und für die Patient*innen spürbare Linderung der Erkrankung unter T-DXd gegenüber der zVT. Dies wird als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

Unter T-DXd traten, wie auch im Vergleichsarm, bei fast allen Patient*innen UE auf, diese waren jedoch größtenteils nicht schwer. Hervorzuheben ist, dass sich in der Studie DESTINY-Breast04 bei den schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von T-DXd gegenüber der zVT (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,59], $p < 0,0001$) zeigte. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 67,4 % der Patient*innen im Vergleichsarm und nur bei 52,6 % der Patient*innen im T-DXd-Arm auf. Auch war die mediane Zeit bis zum Eintreten der schweren UE im T-DXd-Arm (7,6 Monate) deutlich länger als im Vergleichsarm (0,9 Monate). Diese erhebliche Verlängerung der Zeit ohne ein schweres UE bedeutet insbesondere in Anbetracht der palliativen Behandlungssituation eine beträchtliche Verbesserung für die Patient*innen. Dies spiegelt sich auch in den beobachteten positiven Effekten im Bereich der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zu den schweren UE, welche im T-DXd-Arm auftraten, gehören unter anderem interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD) sowie eine Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (left ventricular ejection fraction, LVEF), die beide zum bekannten Sicherheitsprofil von T-DXd zählen. Die Analyse jeglicher UE von besonderem Interesse zeigte entsprechend Nachteile für T-DXd hinsichtlich ILD und LVEF-Verringerung gegenüber der zVT. In der klinischen Praxis kann diesen potenziell gefährlichen UE allerdings durch geeignete Maßnahmen wie eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD und strenge Überwachung der Patient*innen begegnet werden. Entsprechende Protokolle und Empfehlungen für die Behandlung und Überwachung von T-DXd-bedingter ILD existieren bereits. Die im Jahr 2022 hierzu veröffentlichte klinische Leitlinie von Swain et al. betont die Bedeutung einer proaktiven Überwachung der Patient*innen, um ILD so effektiv wie möglich zu erkennen und entsprechend frühzeitig zu behandeln. Zudem sollten die Patient*innen über die Anzeichen von ILD aufgeklärt und dazu angehalten werden, Veränderungen oder das Auftreten von Symptomen wie Husten, Kurzatmigkeit oder Fieber unverzüglich zu melden. Ein kompletter Abbruch der T-DXd-Therapie ist nicht in jedem Fall notwendig. Eine Wiederaufnahme der Therapie ist nach Rückbildung einer Grad-1-ILD möglich. In dem hier abgebildeten Zeitraum der Datenerhebung waren diese Maßnahmen jedoch noch nicht etabliert, wodurch das relativ häufige Auftreten dieser Ereignisse im T-DXd-Arm der Studie zu erklären ist.

In den weiteren Analysen zu jeglichen UE, schwerwiegenden UE (SUE), und UE, die zum Therapieabbruch führten, konnten hingegen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile durch eine Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesen werden.

Hinsichtlich den UE nach System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Preferred Term nach MedDRA (PT) zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile von T-DXd gegenüber der zVT. Das erklärt sich unter anderem durch das unterschiedliche Sicherheitsprofil der in den beiden Studienarmen eingesetzten Behandlungen. Wichtig ist daher insbesondere die Bewertung der Hauptkategorien „schwere UE“ und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„schwerwiegende UE“. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd bestehen vor allem bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (getrieben vor allem durch die innerhalb des Sicherheitsprofils von T-DXd bekannten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Diese UE sind jedoch durch antiemetische Prophylaxe, Risikoanamnese und strenge Überwachung der Patient*innen gut kontrollierbar. Statistisch signifikante Vorteile für T-DXd zeigten sich insbesondere bei den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (getrieben vor allem durch einen erheblichen Vorteil hinsichtlich des PT Hand-Fuß-Syndrom), Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere hinsichtlich der Neuropathie-bezogenen PT), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (getrieben durch einen Vorteil im PT Neutropenie), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insbesondere hinsichtlich Myalgien). Insbesondere das verminderte Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms ist ein wichtiger Vorteil von T-DXd. Diese Erkrankung ist eine häufige Nebenwirkung einer systemischen Therapie und kann zu relevanten Funktionseinschränkungen und einer Reduktion der Lebensqualität führen.

Das beschriebene Nebenwirkungsprofil von T-DXd stellt den erheblichen Überlebensvorteil für die Patient*innen im Anwendungsgebiet nicht infrage; es fügt diesem vielmehr noch weitere signifikante Vorteile hinzu und untermauert somit die gezeigte Überlegenheit gegenüber der zVT in der Gesamtschau. Hinsichtlich einiger UE nach SOC und PT liegen erhebliche statistisch signifikante Vorteile vor.

Zusammengefasst führt eine Therapie mit T-DXd zu einer relevanten, wenn nicht sogar weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Somit lässt sich aus den berichteten Resultaten zu unerwünschten Ereignissen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT ableiten. Den Vorteilen stehen lediglich Nachteile bezüglich bekannter und durch etablierte Maßnahmen gut kontrollierbarer Nebenwirkungen gegenüber.

Somit ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit **ein Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Mortalität				
OS	149/373 (39,9) 23,4 [20,0; 24,8]	90/184 (48,9) 16,8 [14,5; 20,0]	HR: 0,64 [0,49; 0,84] 0,0010^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Morbidität				
PFS (BICR)	243/373 (65,1) 9,9 [9,0; 11,3]	127/184 (69,0) 5,1 [4,2; 6,8]	HR: 0,50 [0,40; 0,63] < 0,0001^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	199/373 (53,4) 15,4 [13,6; 17,3]	112/184 (60,9) 10,5 [8,3; 11,4]	HR: 0,55 [0,43; 0,70] < 0,0001^b	
Tumoransprechen: Bestätigte ORR (BICR)	195/373 (52,3)	30/184 (16,3)	RR: 3,21 [2,28; 4,51] < 0,0001^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: SLD	-40,73 [-44,16; -37,30]	-13,77 [-18,90; -8,65]	Hedges g: -0,82 [-1,02; -0,63]	
Tumoransprechen: Bestätigte CBR (BICR)	262/373 (70,2)	62/184 (33,7)	RR: 2,08 [1,68; 2,58] < 0,0001	
Tumoransprechen: Bestätigte DCR (BICR)	325/373 (87,1)	121/184 (65,8)	RR: 1,32 [1,19; 1,48] < 0,0001^c	
Tumoransprechen: Bestätigte TTR (BICR)	196/373 (52,5) 5,0 [4,2; 5,6]	30/184 (16,3) NE [7,2; NB]	HR: 2,94 [1,99; 4,33] < 0,0001^b	
Tumoransprechen: Bestätigte DOR (BICR)	113/196 (57,7) 10,7 [8,5; 13,2]	20/30 (66,7) 6,8 [6,0; 9,9]	HR: 0,64 [0,39; 1,06] 0,0805 ^b	
Zeit bis zur Hospitalisierung	90/373 (24,1) NE [24,4; NB]	33/184 (17,9) NE [9,3; NB]	HR: 0,77 [0,21; 1,17] 0,2168 ^b	
Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung				
<i>EQ-5D-5L VAS</i>				
EQ-5D-5L VAS	104/373 (27,9) 21,7 [18,1; NB]	47/184 (25,5) 17,3 [8,4; NB]	HR: 0,61 [0,43; 0,87] 0,0058^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
<i>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und Items</i>				
Fatigue	119/373 (31,9) 20,7 [17,8; NB]	59/184 (32,1) 11,4 [7,7; NB]	HR: 0,65 [0,47; 0,89] 0,0075^b	Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzens
Übelkeit und Erbrechen	187/373 (50,1) 7,5 [4,4; 10,4]	58/184 (31,5) 11,3 [8,6; 21,9]	HR: 1,57 [1,17; 2,12] 0,0030^b	
Schmerz	128/373 (34,3) 18,2 [15,7; 23,0]	80/184 (43,5) 7,2 [4,7; 8,7]	HR: 0,43 [0,32; 0,57] < 0,0001^b	
Dyspnoe	122/373 (32,7) 21,7 [15,9; NB]	47/184 (25,5) NE [9,4; NB]	HR: 0,87 [0,62; 1,23] 0,4410 ^b	
Schlaflosigkeit	108/373 (29,0) NE [18,3; NB]	60/184 (32,6) 10,0 [6,9; NB]	HR: 0,56 [0,41; 0,78] 0,0005^b	
Appetitlosigkeit	160/373 (42,9) 13,6 [10,4; 22,3]	62/184 (33,7) 11,3 [8,5; NB]	HR: 1,00 [0,74; 1,34] 0,9563 ^b	
Verstopfung	155/373 (41,6) 13,6 [10,1; NB]	55/184 (29,9) 11,3 [8,3; NB]	HR: 1,17 [0,85; 1,60] 0,3382 ^b	
Diarrhö	101/373 (27,1) NE [21,7; NB]	36/184 (19,6) NE [11,4; NB]	HR: 1,06 [0,72; 1,56] 0,7750 ^b	
Finanzielle Schwierigkeiten	79/373 (21,2) 28,1 [28,1; NB]	42/184 (22,8) 17,5 [11,3; NB]	HR: 0,59 [0,40; 0,87] 0,0074^b	
<i>EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen</i>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	109/373 (29,2) 22,8 [22,3; NB]	57/184 (31,0) NE [7,0; NB]	HR: 0,72 [0,52; 0,99] 0,0430^b	
Verärgert durch Haarausfall	32/373 (8,6) NE [7,4; NB]	11/184 (6,0) NE [6,0; NB]	HR: 0,83 [0,40; 1,72] 0,6255 ^b	
Armsymptome	67/373 (18,0) NE [NB; NB]	35/184 (19,0) 17,3 [12,3; NB]	HR: 0,57 [0,37; 0,87] 0,0085^b	
Brustsymptome	62/373 (16,6) NE [NB; NB]	22/184 (12,0) NE [NB; NB]	HR: 0,88 [0,53; 1,45] 0,6177 ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung				
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i>				
Globaler Gesundheitsstatus	160/373 (42,9) 14,4 [9,8; 18,4]	77/184 (41,8) 8,4 [5,9; 10,8]	HR: 0,69 [0,52; 0,91] 0,0078^b	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Körperliche Funktion	90/373 (24,1) NE [NB; NB]	57/184 (31,0) 10,2 [7,9; NB]	HR: 0,48 [0,34; 0,68] < 0,0001^b	
Rollenfunktion	159/373 (42,6) 16,0 [9,8; 21,5]	86/184 (46,7) 5,8 [4,3; 7,7]	HR: 0,57 [0,44; 0,75] < 0,0001^b	
Emotionale Funktion	120/373 (32,2) 21,7 [16,7; NB]	48/184 (26,1) 11,7 [8,4; NB]	HR: 0,77 [0,54; 1,09] 0,1369 ^b	
Kognitive Funktion	157/373 (42,1) 13,6 [10,8; 17,5]	82/184 (44,6) 6,9 [5,4; 9,0]	HR: 0,60 [0,46; 0,79] 0,0003^b	
Soziale Funktion	156/373 (41,8) 13,6 [11,3; 18,2]	88/184 (47,8) 6,0 [4,6; 7,9]	HR: 0,59 [0,45; 0,78] 0,0001^b	
<i>EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen</i>				
Körperbild	116/373 (31,1) 20,1 [16,3; NB]	67/184 (36,4) 9,5 [5,9; NB]	HR: 0,58 [0,42; 0,79] 0,0004^b	
Sexuelle Aktivität	70/373 (18,8) NE [NB; NB]	31/184 (16,8) NE [NB; NB]	HR: 0,83 [0,54; 1,28] 0,3988 ^b	
Freude an Sex	21/373 (5,6) NE [11,2; NB]	4/184 (2,2) NE [NB; NB]	HR: 1,78 [0,58; 5,40] 0,3064 ^b	
Zukunftsperspektive	95/373 (25,5) NE [20,1; NB]	44/184 (23,9) NE [11,1; NB]	HR: 0,77 [0,53; 1,11] 0,1531 ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Mean [95 %-KI] Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Sicherheit				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	369/371 (99,5) 0,1 [NB; NB]	169/172 (98,3) 0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,21 [1,00; 1,46] 0,0504 ^b	Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
SUE	103/371 (27,8) NE [24,4; NB]	169/172 (98,3) NE [9,2; NB]	HR: 0,70 [0,48; 1,00] 0,0537 ^b	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	195/371 (52,6) 7,6 [5,2; 10,6]	116/172 (67,4) 0,9 [0,5; 1,7]	HR: 0,47 [0,37; 0,59] < 0,0001^b	
UE, die zum Therapieabbruch führten	60/371 (16,2) NE [24,4; NB]	14/172 (8,1) NE [16,2; NB]	HR: 1,12 [0,61; 2,04] 0,7180 ^b	
UE nach SOC und PT	Zusatznutzen nicht belegt			
<p>a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test Datenschnitt: 11.01.2022 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Klinische Nutzenrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term nach MedDRA; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2		

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

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp. Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs hängen sie in erster Linie vom HR-Status ab. Für diese Patient*innen existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-negativer Tumoren behandelt. Aufgrund der Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit sehr kurzem PFS und, mit Ausnahme von Sacituzumab Govitecan, keiner relevanten Verlängerung des OS, besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

Mit der Studie DESTINY-Breast04 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 6,6 Monate und statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 36 % gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit um 4,8 Monate, was sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress manifestiert. Hinzu kommen beträchtliche Vorteile hinsichtlich des Tumoransprechens.
- Bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber der zVT im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und längerer Aufrechterhaltung der Lebensqualität.
- Ein therapeutisch gut handhabbares Sicherheitsprofil, bei dem die erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen mit CTCAE Grad ≥ 3 hervorzuheben ist und welches insgesamt die in den Wirksamkeitsendpunkten gezeigte Überlegenheit von T-DXd gegenüber der zVT untermauert.

In der Gesamtschau ergibt sich eine durch T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesene bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben.

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

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

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

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Das lokal fortgeschrittene bzw. inoperable oder metastasierte Mammakarzinom stellt eine histologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch heterogene Erkrankung dar, die in der Regel nur palliativ behandelt werden kann. Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status. Die traditionelle dichotome Einteilung des HER2-Status in „positiv“ und „negativ“ versagt Patient*innen mit einem nur nominell negativen HER2-Status den Zugang zu einer zielgerichteten Therapieoption. T-DXd stellt die erste zugelassene HER2-gerichtete Therapie in dieser Therapiesituation dar.

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

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp. Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs hängen sie in erster Linie vom HR-Status ab. Für diese Patient*innen existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-negativer Tumoren behandelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das mediane OS bei Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs beträgt nur etwa 24 bis 43,3 Monate nach dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen. Die Prognose für Patient*innen mit einem TNBC ist sogar noch deutlich schlechter. Dies bedingt sich durch das Fehlen prädiktiver Faktoren, wie dem HR, für eine endokrin-basierte Therapie. Das mediane OS nach dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen in dieser Patientengruppe beträgt lediglich 10 bis 17 Monate und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nur bei 11 %.

Für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine explizit zugelassenen, spezifischen, zielgerichteten Therapieoptionen. Es steht lediglich eine Reihe von (Chemo-)therapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Aufgrund der Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit sehr kurzem PFS und, mit Ausnahme von Sacituzumab Govitecan, keiner relevanten Verlängerung des OS, besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

T-DXd leistet mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der auch Tumorzellen mit geringerer HER2-Expression angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben.

Die Therapie mit T-DXd zeigte in der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 eine im direkten Vergleich zur zVT überlegene klinische Wirksamkeit. T-DXd erfüllt damit die Ziele einer palliativen medikamentösen Tumortherapie, bei der die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit, eine Verbesserung der Symptomkontrolle, eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen. T-DXd leistet mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der gezielt HER2 exprimierende Tumorzellen wie auch deren benachbarte Tumorzellen angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie bedeuten praxisrelevante Veränderungen in der Therapie: Durch eine stärkere Differenzierung bei der Klassifizierung des HER2-Status werden auch Patient*innen mit niedriger HER2-Expression erstmals von einer zielgerichteten Behandlung profitieren können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	1.348 bis 4.704
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.	erheblich	1.348 bis 4.704
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	153.359,87 € bis 153.724,72 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist	2.644,48 €
		Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	41.684,66 €
		Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	12.673,12 € bis 14.124,42 €
		Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	17.642,03 €
		Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	5.741,35 € bis 6.387,55 €
		Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	38.093,77 €
		Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	5.754,60 € bis 6.862,40 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen	18.714,61 €
		nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	34.448,52 €
		Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	164.400,77 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; TNBC: dreifach negativer Brustkrebs</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Enhertu[®] beschrieben.

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

Enhertu[®] muss von einer Ärztin/einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin/eines Arztes angewendet werden, die/der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu[®] (T-DXd) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin. Enhertu[®] darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden.

Patient*innen, die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-low Tumorstatus aufweisen, definiert durch einen Wert von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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.

Dosisanpassungen

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung von Nebenwirkungen 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis***

Es liegen Berichte über Fälle von ILD und/oder Pneumonitis unter Enhertu[®] vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomografie, 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/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu[®] muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 der Fachinformation wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu[®] muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie mit tödlichem Ausgang, 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Abnahme der LVEF

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der LVEF beobachtet. Vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA- [multigated Akquisition]- Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht 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 Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Embryofetale Toxizität

Enhertu[®] kann Schäden bei Föten 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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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. Gebärfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche 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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patient*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Enhertu[®] bei Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Informationen zum Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu[®] in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen/Betreuer*innen, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu[®] verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird: Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern.