

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.04.2025

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.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

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.....	21
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
ChT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des bestätigten Ansprechens (Duration of Response)
EMA	European Medicine Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	European Quality of Life - 5 Dimensionen - 5 Level Fragebogen
ERBB2	Erb-b2 Rezeptor-Tyrosinkinase 2
ET	Endokrine Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
ISH	In-situ-Hybridisierung
IVD	In-vitro-Diagnostik
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
MUGA	Multigated Akquisition
NK1	Neurokinin-1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
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
SUE	Schwerwiegendes UE
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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:	Daichi Sankyo Deutschland GmbH
Anschrift:	Zielstattstrasse 48 81379 München, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daichi 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
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; ICD-10-GM: 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 Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	31.03.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor		

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 fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.	18.10.2023
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
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
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 inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	18.01.2021
ERBB2: Erb-b2 Rezeptor-Tyrosinkinase 2; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. 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 in Frage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor		

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

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 29. Mai 2024 (Beratungsanforderung 2024–B–076) ein Beratungsgespräch zu Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) im vormals geplanten Anwendungsgebiet (AWG) erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

metastasierten Stadium erhalten haben, statt. Der G-BA hatte im Rahmen dieses Beratungsgesprächs auf Basis des vormals geplanten AWGs vier Teilpopulationen benannt. Die Formulierung des AWGs hat sich nach der G-BA-Beratung geändert. Das AWG lautet nun wie folgt:

Enhertu[®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Aufgrund der Änderung des AWGs haben die vom G-BA definierten Teilpopulationen a1)–a3), welche Patient*innen beinhalten, die weiterhin für eine endokrin basierte Therapie geeignet sind, keine Relevanz mehr für das vorliegende AWG. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher ausschließlich die Teilpopulation b) herangezogen. Bei Patient*innen der Teilpopulation b) ist die Erkrankung unter endokriner Therapie (ET) fortgeschritten und sie sind für diese nicht mehr geeignet und sie haben keine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten.

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Daher liegen die Therapieziele neben der Verlängerung der Lebenszeit primär in der Verringerung der Krankheitssymptomatik sowie der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus kommt der Verhinderung einer Tumorprogression ein sehr hoher Stellenwert zu, da eine Verzögerung einer Progression des metastasierten Mammakarzinoms sowohl mit einer Verbesserung der Symptomatik sowie dem Erhalt der Lebensqualität assoziiert ist und zudem auch mit einer Verzögerung von belastenden Folgebehandlungen einhergeht. 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. Der Erhalt der Lebensqualität ist eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs. Es stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und steht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung, da sich ein Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung auch in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen niederschlagen können. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Gemäß VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel wird eine Verringerung von UE als patientenrelevant erachtet. 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 HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebses verfügbaren Therapieoptionen können die Anforderungen an eine optimale Versorgung der Patient*innen in der palliativen Situation aufgrund ihrer limitierten Wirksamkeit und zu berücksichtigenden Toxizitäten nur begrenzt decken (vgl. auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige Chemotherapie; vgl. Modul 4 Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). 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 AWG erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 dargestellten Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 (Datenschnitt: 18.03.2024). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ist 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.

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer Verringerung des Risikos zu versterben um 19 % im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (HR [95 %-KI]: 0,8142 [0,6566; 1,0089]; $p=0,0600$). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 36,9 % der Patient*innen, wobei das mediane Gesamtüberleben bei 28,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm lag der Anteil der Todesfälle bei 40,5 % mit einer medianen Ereigniszeit von 27,4 Monaten. Die Differenz der medianen Überlebenszeiten lag bei 1,5 Monaten zugunsten von T-DXd. Darüber hinaus konnte nach 18 Monaten im T-DXd-Arm noch immer eine Überlebensrate von 74,8 % beobachtet werden, während im Vergleichsarm zum gleichen Zeitpunkt nur noch 68,7 % der Patient*innen am Leben waren. Diese Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer potenten aktiven Chemotherapie (ChT) entspricht einer im vorliegenden AWG bisher nicht erreichten Verbesserung.

Da der Vorteil von T-DXd jedoch keine statistische Signifikanz aufweist, kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs befinden sich in einem Stadium der Erkrankung, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Für diese Patienten sind daher die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands und der Erhalt der Lebensqualität von zentraler Bedeutung. Die Progression des metastasierten Mammakarzinoms geht mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik einher. Darüber hinaus hat ein Progress auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität. Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient*innen stark psychisch und physisch belastet. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression bedeutet zum einen eine Verzögerung des Krankheitsfortschritts und der damit verbundener Verschlechterung der Symptomatik sowie das Hinauszögern nachfolgender Therapien und der damit verbundenen Nebenwirkungen und Komplikationen, und hat zum anderen positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen.

Das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) ist ein klinisch relevanter morbiditätsbezogener Endpunkt. Die European Medicine Agency (EMA) erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und Gesamtüberleben keinen gegensätzlichen Effekt zeigen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use) bewertet das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Ebenso erachtet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum Gesamtüberleben als klinisch relevanten Endpunkt und auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sieht das PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt an.

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein BICR) oder zu versterben um 36 % (HR [95 %-KI]: 0,6376 [0,5379; 0,7558], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm hatten insgesamt 61,7 % ein PFS-Ereignis, wobei die mediane Ereigniszeit bei 13,2 Monaten lag. Im Vergleichsarm trat bei insgesamt 63,0 % ein PFS-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 8,1 Monaten auf. Die Differenz der medianen Ereigniszeiten zwischen den Behandlungsarmen lag bei 5,1 Monaten zugunsten von T-DXd. Die Ergebnisse bestätigen die klinisch relevante Überlegenheit von T-DXd im Vergleich zum Kontrollarm und zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das progressionsfreie Überleben-2 (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 im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten, bedeutsamen Verringerung des Risikos, unter der Folgetherapie eine Progression zu erleiden oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,6180 [0,5181; 0,7363], $p < 0,0001$).

Die in der Studie DESTINY-Breast06 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte signifikante Verlängerung des PFS und des PFS2 lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte medizinisch relevante Verbesserung werten.

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

Tumoransprechen

Bei Patient*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen aus klinischer Sicht essenziell zur Kontrolle des Tumorwachstums. Die bestehende krankheitsbedingte Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Das Tumoransprechen stellt folglich einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar.

Auch die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zur klinischen Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs das Tumoransprechen als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz damit, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen.

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer signifikant höheren objektiven Ansprechrates (beurteilt durch ein BICR; RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,93], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm sprachen 61,5 % der Patient*innen auf die Behandlung an, d. h. sie erreichten eine bestätigte komplette Remission oder partielle Remission als bestes Gesamtansprechen. Im Vergleichsarm lag der Anteil bei 36,7 %. Die signifikant höhere Ansprechrates durch T-DXd lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte medizinisch relevante Verbesserung werten.

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer signifikant höheren klinischen Kontrollrate (gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 1,39 [1,26; 1,52], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 80,3 % der Patient*innen eine bestätigte komplette Remission, eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen; im Vergleichsarm lag der entsprechende Anteil bei 57,9 %.

Mit nahezu einer Verdoppelung der medianen Dauer des Ansprechens zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,5918 [0,4589; 0,7669]; $p=0,0001$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Dauer des Ansprechens im T-DXd-Arm 13,7 Monate und im Vergleichsarm 7,3 Monate. Die Differenz der medianen Dauer des Ansprechens lag bei 6,4 Monaten.

Die statistisch signifikant erhöhte klinische Kontrollrate und Dauer des Ansprechens durch eine Behandlung mit T-DXd entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Diese Ergebnisse belegen insgesamt eine klinisch hochrelevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT in allen Endpunkten des Tumoransprechens.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Zeit bis zur Hospitalisierung

Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar.

Der Median der Zeit bis zur Hospitalisierung wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht; es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

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

Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte

Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life - 5 Dimensionen - 5 Level Fragebogen Visuelle Analogskala

Die Reduktion tumorassoziiierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Krankheitssymptome belasten die Patient*innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität.

Bei 32,3 % der Patient*innen im T-DXd-Arm trat eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf; die mediane Ereigniszeit belief sich auf 8,9 Monate. Im Vergleichsarm hatten 35,1 % der Patient*innen eine Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit 4,9 Monate betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,8140 [0,6461; 1,0250], $p=0,0815$).

Insgesamt ist für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C, PGI-S)

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast06 die validierten Fragebögen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 (Items und Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), wobei für den QLQ-BR45 das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von T-DXd (Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]: 1,5312 [1,2607; 1,8620]; $p < 0,0001$; Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,2989 [1,0620; 1,5898]; $p = 0,0120$; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 1,4300 [1,1570; 1,7688]; $p = 0,0010$). Bei der Symptomskala „Schmerz“ liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 0,6826 [0,5509; 0,8449]; $p = 0,0005$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Der EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument. Die darin erhobenen Symptome sind für die Patienten hochrelevant. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich bei den Symptomskalen „Brustsymptome“ und „Armsymptome“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd (Brustsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7061 [0,5289; 0,9401]; $p = 0,0171$; Armsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7585 [0,6119; 0,9392]; $p = 0,0121$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

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 numerische Vorteile von T-DXd beobachtet wurden. Die statistisch signifikant zuungunsten von T-DXd ausgefallenen Effekte in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 stellen den Zusatznutzen basierend auf der patientenberichteten Symptomatik nicht in Frage, da diese Symptome im klinischen Alltag durch zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz von T-DXd gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient*innen zu erwarten. Die in den Items und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz – sowohl für die Patient*innen selbst als auch aus klinischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4).

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik, insbesondere des Krankheitsverlaufs und des Schweregrads, bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast06 die validierten Fragebögen Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Patient Global Impression of Severity (PGI-S).

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-C zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6758 [0,4982; 0,9164]; $p=0,0111$) und damit eine gegenüber dem Vergleichsarm signifikante Verringerung der Erkrankungssymptome. Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-S konnte ein numerischer Vorteil für T-DXd nachgewiesen werden.

Aus den berichteten Resultaten der patientenberichteten Morbiditätsendpunkte ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT signifikante Verringerung der Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patienten-relevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C und PGI-S ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

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

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin. In der Studie DESTINY-Breast06 konnte unter T-DXd eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT beobachtet werden.

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei der Skala „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,7924 [0,6304; 0,9951], $p=0,0469$). In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht zuletzt aufgrund der geringen Lebenserwartung der Patient*innen im vorliegenden AWG ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität ein relevanter Therapieerfolg. Die berichteten Resultate zu den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 dokumentieren eine signifikante Überlegenheit von T-DXd gegenüber der zVT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gewertet.

Während sich gemäß der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 kein Zusatznutzen ableiten lässt, ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

Das Auftreten von UE kann die betroffenen Patient*innen zusätzlich zu den durch ihre eigentliche Erkrankung verursachten Symptomen physisch und psychisch belasten. Dies kann in der Folge auch zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Folglich ist die Reduktion bzw. Vermeidung therapierelevanter UE ein wichtiges Ziel jeder Behandlung und von besonderer Relevanz für die Patient*innen.

Bei jeglichen UE zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 1,6872 [1,4656; 1,9428], $p < 0,0001$). Die Analysen zu SUE, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine ausführliche Darstellung der Nebenwirkungen ist in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 zu finden.

Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd untermauert die beobachteten Vorteile gegenüber der zVT in der Gesamtschau. Den statistisch signifikanten Vorteilen stehen lediglich Nachteile bei bekannten und durch etablierte Maßnahmen gut kontrollierbaren und handhabbaren Nebenwirkungen gegenüber. Es ist hervorzuheben, dass für die Auswertung der Gesamtraten keine statistisch signifikanten Nachteile für T-DXd für schwere UE und SUE festgestellt werden konnten. Zudem spiegeln sich die Nachteile nicht in den Ergebnissen der Lebensqualität oder in den Therapieabbrüchen wider. Auch die EMA bewertet das Nebenwirkungsprofil von T-DXd als handhabbar.

Zusammenfassend gilt in der Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Mortalität				
Gesamtüberleben	161/436 (36,9) 28,9 [26,4; 32,7]	174/430 (40,5) 27,4 [23,9; 29,9]	HR: 0,8142 [0,6566; 1,0089] 0,0600 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität				
PFS (BICR)	269/436 (61,7) 13,2 [12,0; 15,2]	271/430 (63,0) 8,1 [7,0; 9,0]	HR: 0,6376 [0,5379; 0,7558] <0,0001^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	228/436 (52,3) 20,3 [18,9; 23,8]	278/430 (64,7) 14,7 [13,5; 15,9]	HR: 0,6180 [0,5181; 0,7363] <0,0001^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: ORR (BICR)	268/436 (61,5) [56,7; 66,1]	158/430 (36,7) [32,2; 41,5]	RR: 1,67 [1,45; 1,93] <0,0001^c	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: DCR (BICR)	350/436 (80,3) [76,2; 83,9]	249/430 (57,9) [53,1; 62,6]	RR: 1,39 [1,26; 1,52] <0,0001^c	
Tumoransprechen: DOR	156/268 (58,2) 13,7 [11,8; 15,4]	99 / 158 (62,7) 7,3 [6,0; 10,8]	HR: 0,5918 [0,4589; 0,7669] 0,0001^b	
Zeit bis zur Hospitalisierung	111 (25,5) NBB [NBB; NBB]	87 (20,2) NBB [22,1; NBB]	HR: 0,9099 [0,6842; 1,2137] 0,5174	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung				
EQ-5D-5L VAS				
EQ-5D-5L VAS	141/436 (32,3) 8,9 [5,6; 13,1]	151/430 (35,1) 4,9 [4,2; 8,3]	HR: 0,8140 [0,6461; 1,0250] 0,0815 ^b	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und Items				
Fatigue	221/436 (50,7) 1,4 [1,4; 2,8]	231/430 (53,7) 1,5 [1,4; 2,1]	HR: 0,8853 [0,7333; 1,0685] 0,2093 ^d	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	225/436 (51,6) 1,6 [1,4; 2,1]	185/430 (43,0) 3,6 [2,8; 5,5]	HR: 1,5312 [1,2607; 1,8620] <0,0001^b	
Schmerz	158/436 (36,2) 7,6 [4,9; 11,0]	186/430 (43,3) 3,0 [2,1; 4,2]	HR: 0,6826 [0,5509; 0,8449] 0,0005^b	
Dyspnoe	151/436 (34,6) 9,7 [6,4; 15,2]	148/430 (34,4) 7,0 [4,8; 13,2]	HR: 0,9213 [0,7337; 1,1571] 0,4803 ^b	
Schlaflosigkeit	148/436 (33,9) 8,9 [6,2; 15,2]	153/430 (35,6) 5,5 [4,1; 7,5]	HR: 0,8317 [0,6623; 1,0441] 0,1124 ^b	
Appetitlosigkeit	201/436 (46,1) 2,2 [2,1; 2,9]	179/430 (41,6) 4,8 [3,5; 5,6]	HR: 1,2989 [1,0620; 1,5898] 0,0120^b	
Verstopfung	194/436 (44,5) 3,5 [2,7; 4,8]	154/430 (35,8) 6,9 [4,8; 10,3]	HR: 1,4300 [1,1570; 1,7688] 0,0010^b	
Diarrhö	172/436 (39,4) 6,2 [4,8; 8,4]	174/430 (40,5) 4,9 [3,5; 7,0]	HR: 0,8654 [0,6999; 1,0705] 0,1845 ^b	
Finanzielle Schwierigkeiten	123/436 (28,2) 15,2 [11,0; NBB]	135/430 (30,7) 9,6 [7,5; 14,6]	HR: 0,8059 [0,6290; 1,0319] 0,0868 ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	197/436 (45,2) 2,7 [2,1; 3,4]	193/430 (44,9) 2,9 [2,2; 4,1]	HR: 1,0797 [0,8851; 1,3172] 0,4598 ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Brustsymptome	86/436 (19,7) 31,0 [20,0; NBB]	105/430 (24,4) 16,6 [11,7; 32,4]	HR: 0,7061 [0,5289; 0,9401] 0,0171^b	
Armsymptome	160/436 (36,7) 6,4 [4,9; 9,2]	182/430 (42,3) 3,5 [2,8; 4,9]	HR: 0,7585 [0,6119; 0,9392] 0,0121^b	
Verärgert durch Haarausfall	49/436 (11,2) 1,5 [1,3; 2,8]	44/430 (10,2) 2,1 [1,4; 6,9]	HR: 1,2053 [0,8009; 1,8181] 0,3777 ^b	
PGI-C				
PGI-C	83/436 (19,0) NBB [31,0; NBB]	85/430 (19,8) NBB [NBB; NBB]	HR: 0,6758 [0,4982; 0,9164] 0,0111^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
PGI-S				
PGI-S	171/436 (39,2) 4,2 [2,7, 5,6]	189/430 (44,0) 2,7 [2,1, 3,4]	HR: 0,8850 [0,7163; 1,0922] 0,2435 ^d	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung				
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus				
Globaler Gesundheitsstatus	189/436 (43,3)	180/430 (41,9)	HR:	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	4,2	3,5	0,9940 [0,8082; 1,2231]	
	[2,9; 5,6]	[2,3; 4,8]	0,9579 ^d	
Körperliche Funktion	157/436 (36,0)	171/430 (39,8)	HR:	
	7,7	4,8	0,8188 [0,6586; 1,0181]	
	[4,9; 11,9]	[2,9; 6,9]	0,0724 ^b	
Rollenfunktion	196/436 (45,0)	204/430 (47,4)	HR:	
	3,4	2,1	0,8431 [0,6907; 1,0290]	
	[2,1; 4,3]	[2,0; 2,8]	0,0939 ^d	
Emotionale Funktion	145/436 (33,3)	159/430 (37,0)	HR:	
	3,4	8,3	0,7924 [0,6304; 0,9951]	
	[2,1; 4,3]	[5,6; 9,9]	0,0469^d	
Kognitive Funktion	205/436 (47,0)	191/430 (44,4)	HR:	
	3,5	3,5	0,9931 [0,8148; 1,2109]	
	[2,8; 4,8]	[2,8; 4,9]	0,9502 ^b	
Soziale Funktion	198/436 (45,4)	198/430 (46,0)	HR:	
	3,5	2,8	0,8752 [0,7172; 1,0683]	
	[2,2; 4,3]	[2,1; 3,5]	0,1924 ^d	
EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen				
Körperbild	181/436 (41,5)	171/430 (39,8)	HR:	Zusatznutzen nicht belegt
	3,5	4,2	1,0296 [0,8345; 1,2707]	
	[2,8; 4,8]	[2,9; 5,6]	0,7919 ^b	
Sexuelle Aktivität	58/436 (13,3)	74/430 (17,2)	HR:	
	1,4	1,4	1,1534 [0,8118; 1,6318]	
	[1,3; 2,1]	[0,8; 2,1]	0,4161 ^b	
Freude an Sex	23/436 (5,3)	27/430 (6,3)	HR:	
	4,0	10,4	1,2394 [0,6972; 2,1945]	
	[2,7; NBB]	[2,6; 22,8]	0,4579 ^b	
Zukunfts- perspektive	102/436 (23,4)	119/430 (27,7)	HR:	
	10,3	7,0	0,8405 [0,6439; 1,0947]	
	[6,9; 15,5]	[4,2; 12,5]	0,2025 ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
Sicherheit				
Gesamtraten UE				
Jegliche UE	429/434 (98,8) 0,1 [0,1; 0,1]	397/417 (95,2) 0,3 [0,2; 0,3]	HR: 1,6872 [1,4656; 1,9428] <0,0001^d	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	88/434 (20,3) NBB [NBB; NBB]	67/417 (16,1) NBB [23,1; NBB]	HR: 0,9494 [0,6888; 1,3147] 0,7530 ^b	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	229/434 (52,8) 10,3 [6,8; 13,1]	185/417 (44,4) 11,0 [6,2; NBB]	HR: 1,0146 [0,8346; 1,2348] 0,8919 ^b	
UE, die zum Therapieabbruch führten	62/434 (14,3) NBB [NBB; NBB]	39/417 (9,4) NBB [NBB; NBB]	HR: 1,1420 [0,7651; 1,7244] 0,5207 ^b	
a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert basiert auf der doppelten Änderung der Log-Likelihood d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 18.03.2024 BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: 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; NBB: nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie in Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor		

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 stellt eine histologisch, immun-histochemisch und molekulopathologisch heterogene Erkrankung dar, die nur palliativ behandelt werden kann. Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status. Mit der Studie DESTINY-Breast04 wurde bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine ChT in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten ChT ein Rezidiv aufgetreten ist, attestiert. Basierend auf der Studie DESTINY-Breast06 steht mit T-DXd nun eine neue zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die die Prognose der HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Patient*innen, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, signifikant verbessert. 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 ChT-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieoptionen mit einer sehr kurzen progressionsfreien Überlebenszeit, keiner relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, einer bedeutsamen Einschränkung der Lebensqualität und einem signifikant geringeren Tumoransprechen besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig bekanntem und medizinisch gut handhabbarem Sicherheitsprofil. Besonders hervorzuheben ist hier die Patientenpopulation mit HER2-ultralow Brustkrebs, für die T-DXd die erste zielgerichtete Therapie überhaupt darstellt. Anhand der Studie DESTINY-Breast06 konnte gezeigt werden, dass nach Ausschöpfen endokriner Therapieoptionen sowohl Patient*innen mit HER2-low als auch mit HER2-ultralow Status gleichermaßen von T-DXd profitieren. Damit erweist sich T-DXd als relevante therapeutische Option für die gesamte Patientenpopulation und insbesondere für das HER2-ultralow Patientenkollektiv. T-DXd leistet einen wichtigen, klinisch belegten Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG. In der Gesamtschau verbessert das zu bewertende Arzneimittel T-DXd den Versorgungsstandard von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low sowie HER2-ultralow Brustkrebs maßgeblich.

Mit der Studie DESTINY-Breast06 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende, klinisch hochrelevante und bisher nicht erreichte patientenrelevante Vorteile bietet:

- Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Reduktion des Sterberisikos um 19 %
- Klinisch relevante Vorteile hinsichtlich des statistisch signifikant verbesserten Tumoransprechens einschließlich einer Verdoppelung der medianen Ansprechdauer sowie der deutlichen Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einen Progress zu erleiden um 36,2 % und einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 5,1 Monate, was sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress und einer Reduktion des Risikos einen zweiten Progress zu erleiden um 38,2 % manifestiert und zu einer Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik beiträgt
- Bisher nicht erreichte statistisch signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer längeren Aufrechterhaltung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Bekanntes und therapeutisch gut handhabbares Nebenwirkungsprofil

In der Gesamtschau ergibt sich eine durch T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesene, bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Da die Endpunkte zum Tumoransprechen und zum PFS im G-BA kontrovers diskutiert werden, wird antizipiert, dass ein Zusatznutzen dieser Endpunkte weniger Einfluss auf den Zusatznutzen hat. In der Gesamtschau ergibt sich daher aufgrund der Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

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)

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom stellt eine histologisch, immun-histochemisch 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. Mit Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) steht ein neuer zielgerichteter Behandlungsstandard zur Verfügung, der die Prognose der HER2-low und HER2-ultralow Patient*innen erheblich verbessert.

Bis zur erstmaligen Zulassung von T-DXd erfolgte die HER2-Klassifizierung binär, da für die klinische Entscheidungsfindung einer anti-HER2-Therapie nur relevant war, ob Positivität oder Negativität entsprechend der gültigen Leitlinie besteht. Die tatsächliche HER2-Expression erfolgt jedoch in Abstufungen, weswegen die damalige HER2-Klassifikation der Variabilität der Patient*innen mit einem negativen HER2-Status nicht gerecht wurde. Forschungsergebnisse zeigten, dass Patient*innen mit niedrigem HER2-Status eine klinisch relevante, eigenständige Population bilden, die sich bedeutend von Patient*innen mit eindeutig negativem HER2-Status unterscheidet und ebenfalls von einer anti-HER2-gerichteten Therapie profitieren können. Mit T-DXd konnte anhand der Studie DESTINY-Breast04 zum ersten Mal gezeigt werden, dass auch Patient*innen mit einer HER2-low Expression deutlich von einer anti-HER2-Therapie profitieren, was zu einem Paradigmenwechsel in der Subtypenkategorisierung führte. Gemäß den jüngsten Forschungsergebnissen kann der HER2-negative Brustkrebs in drei klinisch relevante Subtypen unterschieden werden: HER2-null Brustkrebs (IHC 0), HER2-ultralow Brustkrebs (>IHC 0 und <IHC 1+) sowie HER2-low Brustkrebs (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Auf Grundlage der Studie DESTINY-Breast06 konnte die hohe Wirksamkeit von T-DXd auch für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs nach mindestens einer endokrinen Vorthherapie anstelle der ChT bestätigt werden. Damit stellt T-DXd die erste zielgerichtete Therapie für Patient*innen mit metastasiertem HER2-low und HER2-ultralow Brustkrebs nach Ausschöpfen der ET dar, für welche bisher keine ausreichenden Therapieoptionen existierten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Der Wortlaut des AWGs lautet „nach **mindestens** einer endokrinen Therapie“, um die in der Studie DESTINY-Breast06 eingeschlossenen Patient*innen, die aufgrund des frühen Progresses (innerhalb von sechs Monaten nach Erstlinienbehandlung mit ET und CDK4/6-Inhibitoren oder innerhalb von 24 Monaten bei adjuvanter ET) bereits nach einer endokrinen Vortherapie nicht mehr für eine ET als nächste Therapielinie in Frage kommen, im Label zu inkludieren. Damit umfasst die Zielpopulationen Patient*innen, die mindestens eine, aber zum Großteil mehr als eine endokrine Vortherapie, erhalten haben und für die als nächste Therapieoption ausschließlich ChT existiert. Die Patient*innen im vorliegenden AWG kommen zum Zeitpunkt der Therapie mit T-DXd daher nicht mehr für eine ET als nächste Therapielinie in Frage. Neben der klassischen ChT stellt T-DXd in diesem Setting somit die erste HER2-gerichtete Therapie 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 tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapieoptionen unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp.

Patient*innen mit bisher als HER2-negativ klassifiziertem Brustkrebs (HER2-null, HER2-low und HER2-ultralow) haben im Vergleich zu HER2-positiven Patient*innen eine deutlich schlechtere Überlebensprognose. Derzeit existiert für diese Patient*innen, für die keine weitere ET in Betracht kommt, lediglich ChT als Behandlungsoption. Dies weist eine starke Relevanz und einen hohen medizinischen Bedarf zur Behandlung der Patient*innen mit HER2-low und HER2-ultralow Mammakarzinom auf. Für Patient*innen im vorliegenden AWG existieren derzeit nur unzureichende Therapieoptionen, was eine deutlich schlechtere Überlebensprognose zur Folge hat. Entsprechend stellt T-DXd die erste zielgerichtete Anti-HER2-Therapie für Patient*innen mit inoperablem oder metastasierten Mammakarzinom mit niedrig exprimierten HER2 (HER2-low oder HER2-ultralow) nach endokriner Vorbehandlung dar.

Für Patient*innen im vorliegenden AWG, gibt es keine explizit zugelassenen, spezifischen, zielgerichteten Therapieoptionen. Sind endokrine Therapieoptionen ausgeschöpft, stehen lediglich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Patient*innen mit HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Brustkrebs zeigen unter einer chemotherapeutischen Behandlung ein kurzes medianes progressionsfreies Überleben sowie geringe Tumoransprechraten, wie auch im Vergleichsarm der DESTINY-Breast06 zu beobachten ist. Insgesamt sind chemotherapeutische Optionen mit hohen Toxizitäten assoziiert,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

was die Behandlungsoptionen zusätzlich stark limitiert. Viele Nebenwirkungen dieser Therapien treten unmittelbar während der Behandlung auf und können auch als Spätfolgen nach Beendigung der ChT bestehen bleiben. Diese Limitation der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten bei der Therapie des HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs verdeutlichen den hohen medizinischen Bedarf nach Ausschöpfen der ET und die Relevanz von T-DXd anstelle der ChT.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie DESTINY-Breast06 eine relevante Weiterentwicklung in der Therapie: Durch eine präzisere Differenzierung bei der Klassifizierung des HER2-Status werden auch Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs nach ausgeschöpfter ET von einer zielgerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Behandlung profitieren können. Die herausragenden Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 bedeuteten bereits einen Paradigmenwechsel für die Behandlung von Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs, die bislang in der Gruppe des HER2-negativen Brustkrebs umfasst waren. Nun konnte anhand der Studie DESTINY-Breast06 demonstriert werden, dass sich die Vorteile von T-DXd nicht ausschließlich auf vorbehandelte HER2-low Patient*innen erstrecken, sondern T-DXd sich bereits nach Ausschöpfen endokriner Maßnahmen neben HER2-low ebenso für HER2-ultralow Patient*innen als relevante therapeutische Intervention erweist. Dies stellt eine bedeutende Ergänzung zum Therapiestandard dar, da T-DXd die erste zielgerichtete Therapieoption für HER2-ultralow Patient*innen ist. Das zu bewertende Arzneimittel T-DXd verbessert somit den Versorgungsstandard von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs maßgeblich.

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)

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	1.613–6.201
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Enhertu [®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.	Gering	1.613–6.201
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor				

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	102.906,64 bis 103.271,13€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor		

-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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Capecitabin	Gesamte Zielpopulation gemäß zu bewertendem Arzneimittel	2.455,45 €
		Eribulin		39.784,06 €
		Vinorelbin		13.153,17 bis 15.019,39 €
		Paclitaxel		17.888,77 €
		Nab-Paclitaxel		37.358,67 €
		Doxorubicin		2.463,45 bis 4.076,71 €
		Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)		38.123,67 €
		Epirubicin		5.768,60 bis 6.880,48 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

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 Trastuzumab deruxtecán (T-DXd, Enhertu®) beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd)

Enhertu® muss von einer Ärztin oder einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin oder 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-, oder einen HER2-ultralow Tumorstatus, definiert als IHC 0 mit Membranfärbung (IHC >0<1+), 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 von T-DXd).

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu® beträgt 5,4 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Prämedikation

Enhertu® ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von T-DXd); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu® sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei

Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen

Dosisanpassungen

Gemäß den in der Fachinformation von T-DXd aufgeführten Leitlinien 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 von T-DXd)

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.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von ILD und/oder Pneumonitis unter Enhertu[®] vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von T-DXd). 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 Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation einer Pneumologin oder eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Corticosteroidbehandlung 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 3-12 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Corticosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Corticosteroidbehandlung 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 von T-DXd). 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 von T-DXd).

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 von T-DXd).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (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 3-12/Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd).

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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation von T-DXd).

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

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 von T-DXd).

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels sind zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich. Vor der Markteinführung von T-DXd in jedem Mitgliedstaat muss der MAH den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal, Therapiepass für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für Medikationsfehler bedingt durch Produktverwechslungen) einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf folgendes ab:

- I) frühzeitige Erkennung einer ILD/Pneumonitis, um eine sofortige angemessene Behandlung zu ermöglichen und eine Verschlimmerung der Erkrankung zu verhindern,
- II) Verbesserung des Bewusstseins von Ärzt*innen und medizinischem Fachpersonal für das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Produktverwechslungen aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Trastuzumab-haltiger Produkte und von Trastuzumab emtansin

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem T-DXd in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen, von denen erwartet wird, dass

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sie T-DXd verabreichen bzw. erhalten, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten: Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis, Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern, Therapiepass.