

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Datopotamab deruxtecan (Datroway®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.05.2025

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	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

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	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene – mFAS A/mSAS A	17
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)	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	38

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)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dato-DXd	Datopotamab deruxtecan
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifizierung (German Modification)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
ICC	Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen (Investigator's Choice of Chemotherapy)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHC	Immunhistochemie
IL	Item Library
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
IVD	In-vitro-Diagnostik
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mFAS A	Modifiziertes Full Analysis Set A
mSAS A	Modifiziertes Safety Analysis Set A
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
N	Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm
NE	Nicht auswertbar
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie
PGI	Patient Global Impression
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
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
SG	Sacituzumab govitecan
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
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:	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:	Datopotamab deruxtecan
Handelsname:	Datroway®
ATC-Code:	L01FX35
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50117
Pharmazentralnummer (PZN)	19805775
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)
Alpha-ID	I102088 C50.0 Bösartige Neubildung der Areola I111628 C50.0 Bösartige Neubildung der Brustwarze und des Warzenhofes I30188 C50.0 Bösartige Neubildung der weiblichen Brustwarze I30192 C50.0 Bösartige Neubildung des weiblichen Warzenhofes I30186 C50.0 Karzinom der weiblichen Brustwarze I30187 C50.0 Karzinom des weiblichen Warzenhofes I30191 C50.0 Krebs der weiblichen Brustwarze I30193 C50.0 Krebs des weiblichen Warzenhofes I30190 C50.0 Mamillenkarzinom I108087 C50.0 Morbus Paget der Brustwarze I30185 C50.0 Morbus Paget der Mamille I95276 C50.0 Paget-Karzinom der Brustdrüse I95275 C50.0 Paget-Karzinom der Brustwarze

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

I133922 C50.8 Bösartige Neubildung der Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
I102867 C50.8 Bösartige Neubildung der inneren 2 Quadranten der Brustdrüse
I102975 C50.8 Bösartige Neubildung der Medioklavikularlinie der Brustdrüse
I102639 C50.8 Bösartige Neubildung der oberen Brustdrüse
I102866 C50.8 Bösartige Neubildung der unteren Brustdrüse
I105065 C50.8 Bösartige Neubildung einer ektopischen Brustdrüse
I30207 C50.8 Cancer en cuirasse
I110488 C50.9 Adenokarzinom vom duktalem Typ
I110000 C50.9 Angiosarkom der Mamma
I102638 C50.9 Bösartige Neubildung der Brustdrüse
I110550 C50.9 Bösartige Neubildung der Mamma
I110820 C50.9 Bösartige Neubildung der männlichen Brustdrüse
I110819 C50.9 Bösartige Neubildung der weiblichen Brustdrüse
I85465 C50.9 Bösartige Neubildung des Brustdrüsenbindegewebes
I107602 C50.9 Bösartige Neubildung des Mammabindegewebes
I18062 C50.9 Brustdrüsenkarzinom
I18054 C50.9 Brustdrüsenkrebs
I11608 C50.9 Brustdrüsenkrebs beim Mann
I11610 C50.9 Brustkrebs beim Mann
I18059 C50.9 Brustdrüsenmalignom
I18053 C50.9 Brustkrebs
I11611 C50.9 Brustkrebs beim Mann
I83562 C50.9 Cystosarcoma phylloides malignum
I18063 C50.9 Duktales invasives Mammakarzinom
I133144 C50.9 Familiärer Brustkrebs
I125298 C50.9 Hereditärer Brustkrebs
I132730 C50.0 Hereditäres Karzinom des Warzenhofes
I132731 C50.0 Hereditäres Karzinom der Brustwarze
I116753 C50.9 Hormonrezeptorpositives invasives Mammakarzinom
I67683 C50.9 Invasives duktales Adenokarzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I74347 C50.9 Invasives duktales Karzinom I74679 C50.9 Invasives lobuläres Karzinom I74678 C50.9 Juveniles Mammakarzinom I18055 C50.9 Komedokarzinom I74672 C50.9 Lipidreiches Karzinom I67684 C50.9 Lobuläres Adenokarzinom I101660 C50.9 Lobuläres und invasiv duktales Carcinoma in situ der Brustdrüse I108865 C50.9 Lobuläres und invasiv duktales Carcinoma in situ der Mamma I18061 C50.9 Mammaadenokarzinom I18052 C50.9 Mammakarzinom I127392 C50.9 Mammakarzinom vom Speicheldrüsentyp I18058 C50.9 Karzinom der weiblichen Brust I108851 C50.9 Mammakrebs I108852 C50.9 Mammakrebs beim Mann I18056 C50.9 Mammamalignom I127393 C50.9 Metaplastisches Karzinom der Brust I18057 C50.9 Metastasierende Mammaneoplasie I18060 C50.9 Metastasierendes Mammakarzinom I19219 C50.9 Milchgangskarzinom I18064 C50.9 Plateauphänomen I109623 C50.9 Prolaktinabhängiges Mammakarzinom I74772 C50.9 Sekretorisches Mammakarzinom
Abkürzungen: ASK-Nummer: Arzneistoffkatalog-Nummer; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch- Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GM: German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

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
Dato-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	04.04.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; 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)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 ^c (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin <i>oder</i> • Eribulin <i>oder</i> • Vinorelbin <i>oder</i> • eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)
	Teilpopulation b): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab deruxtecan

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Teilpopulation c): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab govitecan <i>oder</i> • Trastuzumab deruxtecan (nur für Patient*innen mit HER2-low Tumorstatus)
<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: Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung</p>		

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dato-DXd fand am 28. März 2024 (2024-B-016) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Dabei wurde vom G-BA je Teilpopulation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- **Teilpopulation a):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem und humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-Typ (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-0¹

¹ Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Immunhistochemie [IHC] 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:

- Capecitabin *oder*
 - Eribulin *oder*
 - Vinorelbin *oder*
 - Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)
- **Teilpopulation b):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/In-situ Hybridisierung [ISH]-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)
 - **Teilpopulation c):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - Sacituzumab govitecan (SG) *oder*
 - T-DXd (nur für Patient*innen mit HER2-low Tumorstatus)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) folgt der Festlegung der zVT.

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-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Als wichtigste Therapieziele stehen daher ein schnelles und anhaltendes Therapieansprechen sowie die Verzögerung der Krankheitsprogression und weiterer Folgetherapien bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund.

Nach Ausschöpfung der verfügbaren endokrinen Therapien stehen nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich fast ausschließlich auf Chemotherapien beschränken. Diese sind mit hohen Toxizitäten wie Schädigungen des Herzens, Gehirns, Rückenmarks oder der Nerven (Neuropathie) und damit einhergehend Veränderungen des Zentralnervensystems, Demenz, Schwindel, Tremor oder Muskelkrämpfen assoziiert. Dies limitiert den Behandlungserfolg mit diesen Therapien und schränkt die Lebensqualität von Patient*innen stark ein. Die Anwendbarkeit der zielgerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody-Drug Conjugate, ADC) T-DXd und SG ist auf Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs bzw. Patient*innen, die bereits mehrere vorherige systemische Therapien durchlaufen haben, beschränkt. Auch diese ADC sind mit Nebenwirkungen, die im Falle von SG teils häufiger auftreten als unter Chemotherapie, verbunden. Somit gibt es weiterhin einen erheblichen Bedarf an gut verträglichen und wirksamen Therapieoptionen.

Dato-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 TROPION-Breast01 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Chemotherapien entsprechen der benannten zVT für die in der vorliegenden Nutzenbewertung bestimmten Teilpopulation a). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für diese Teilpopulation direkt abzubilden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Teilpopulationen b) und c) des vorliegenden Anwendungsgebietes liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulationen daher nicht belegt.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dato-DXd in der Teilpopulation a) werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird unter Anwendung der Anhebungsregel das mFAS A herangezogen, welches die vom G-BA definierte Population a) im Anwendungsgebiet abdeckt. Eine Auswertung mittels Anhebungsregel ist in Situationen angebracht, in denen – wie im vorliegenden Dossier – die Gesamtpopulation in eine bewertungsrelevante Zielpopulation und eine komplementäre Nicht-Zielpopulation aufgeteilt werden kann. Gemäß der Anhebungsregel kann für jeden Endpunkt separat der Test auf statistische Signifikanz auf Basis eines angehobenen Signifikanzniveaus von 15 % erfolgen, sofern die gemäß des Arbeitspapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen definierten Kriterien erfüllt sind.

Die positiven Effekte zur Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Dato-DXd gegenüber der zVT konnten im Rahmen der randomisierten, offenen, parallelen, multizentrischen Phase III-Studie TROPION-Breast01 nachgewiesen werden. Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene – mFAS A/mSAS A

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten ^a [95 %-KI]		HR [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		
Mortalität				
OS	44 (69,8) 17,5 [15,2; 20,2]	36 (65,5) 14,1 [11,1; 23,0]	1,05 [0,67; 1,64] 0,8369	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität				
<i>Progressionsfreies Überleben</i>				
PFS (BICR)	37 (58,7) 7,6 [4,4; 9,7]	36 (65,5) 4,5 [4,0; 6,0]	0,61 [0,38; 0,98] 0,0395	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PFS2	43 (68,3) 11,7 [9,9; 14,7]	34 (61,8) 8,6 [7,2; 12,0]	0,79 [0,56; 1,11] ^b 0,3044	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten ^a [95 %-KI]		HR [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		
<i>Tumoransprechen</i>				
ORR (BICR)	22 (34,9) [23,3; 48,0]	14 (25,5) [14,7; 39,0]	1,37 ^c [0,91; 2,08] ^b 0,2418	Zusatznutzen nicht belegt
DoR (BICR)	8 (12,7) 7,1 [4,5; NE]	7 (12,7) 6,0 [4,9; NE]	0,65 [0,30; 1,39] ^b 0,4146	Zusatznutzen nicht belegt
DCR (BICR)	49 (77,8) [65,5; 87,3]	37 (67,3) [53,3; 79,3]	1,16 ^c [0,98; 1,37] ^b 0,2212	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Zeit bis zur Folgetherapie</i>				
TFST	59 (93,7) 8,3 [5,6; 10,7]	53 (96,4) 4,5 [3,3; 6,0]	0,59 [0,41; 0,87] 0,0069	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TSST	54 (85,7) 12,0 [11,0; 15,7]	46 (83,6) 9,7 [8,5; 12,2]	0,81 [0,60; 1,09] ^b 0,3064	Zusatznutzen nicht belegt
<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i>				
Fatigue	30 (47,6) 2,2 [1,4; 5,5]	29 (52,7) 1,3 [0,7; 1,4]	0,54 [0,32; 0,92] 0,0243	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	23 (36,5) 7,0 [2,8; NE]	15 (27,3) 4,8 [1,4; NE]	0,89 [0,46; 1,74] 0,7264	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	18 (28,6) 9,7 [4,2; NE]	22 (40,0) 2,1 [0,8; 2,8]	0,36 [0,19; 0,69] 0,0012	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Dyspnoe	18 (28,6) 8,3 [4,2; NE]	15 (27,3) 5,6 [2,8; NE]	0,73 [0,44; 1,22] ^b 0,3824	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	21 (33,3) 10,5 [4,2; NE]	12 (21,8) 10,3 [5,6; NE]	0,94 [0,45; 1,97] 0,8616	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	21 (33,3) 8,3 [2,7; NE]	20 (36,4) 1,4 [0,8; 9,7]	0,47 [0,2480; 0,8975] ^c 0,0228	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	24 (38,1) 5,5 [2,8; NE]	17 (30,9) 3,5 [1,3; NE]	0,82 [0,44; 1,53] 0,5591	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14 (22,2) NE [5,6; NE]	14 (25,5) 5,5 [2,8; NE]	0,48 [0,28; 0,84] ^b 0,0546	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	19 (30,2) 12,5 [3,5; NE]	12 (21,8) NE [3,4; NE]	1,01 [0,49; 2,10] 0,9705	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten ^a [95 %-KI]		HR [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		
<i>EORTC QLQ-BR45/IL116</i>				
Symptomskala Arme	19 (30,2) 10,3 [2,8; NE]	19 (34,5) 1,4 [0,7; 11,1]	0,54 [0,33; 0,88] ^b 0,0730	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Symptomskala Brust	12 (19,0) NE [4,2; NE]	9 (16,4) 13,8 [5,6; NE]	1,09 [0,44; 2,69] 0,8335	Zusatznutzen nicht belegt
<i>EORTC IL117</i>				
Trockene Augen	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt
Wunder Mund	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS	21 (33,3) 5,6 [2,1; NE]	10 (18,2) NE [2,8; NE]	1,42 [0,66; 3,09] 0,3725	Zusatznutzen nicht belegt
<i>PGI</i>				
PGI-S	21 (33,3) 6,2 [2,1; NE]	15 (27,3) 1,4 [1,4; NE]	0,73 [0,37; 1,45] 0,3774	Zusatznutzen nicht belegt
PGI-C	1 (1,6) 1,4 [NE; NE]	1 (1,8) 1,4 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i>				
Körperliche Funktion	23 (36,5) 5,6 [2,1; NE]	15 (27,3) 5,5 [1,4; NE]	1,01 [0,52; 1,94] 0,9556	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	27 (42,9) 4,2 [1,4; 5,7]	20 (36,4) 2,8 [0,8; 6,2]	1,03 [0,57; 1,84] 0,9128	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	22 (34,9) 7,1 [3,5; NE]	13 (23,6) 6,3 [3,5; NE]	0,90 [0,44; 1,84] 0,8045	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	27 (42,9) 2,2 [1,4; 8,3]	23 (41,8) 2,1 [1,4; 3,5]	0,75 [0,42; 1,32] 0,3087	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	25 (39,7) 5,6 [2,1; 12,5]	21 (38,2) 2,8 [1,4; 6,2]	0,61 [0,39; 0,95] ^b 0,1021	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	30 (47,6) 2,8 [1,4; 5,6]	23 (41,8) 2,1 [1,4; 4,1]	0,75 [0,50; 1,13] ^b 0,3345	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten ^a [95 %-KI]		HR [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		
Sicherheit^d				
UE	61 (96,8) 0,2 [0,1; 0,3]	53 (96,4) 0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,73; 1,57] 0,7420	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	17 (27,0) NE [7,6; NE]	31 (56,4) 2,8 [0,9; 11,7]	0,35 [0,19; 0,64] 0,0003	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	7 (11,1) NE [NE; NE]	9 (16,4) NE [12,2; NE]	0,51 [0,24; 1,05] ^b 0,1732	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (3,2) NE [NE; NE]	4 (7,3) NE [12,2; NE]	0,25 [0,04; 1,39] 0,0888	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Time-To-Event-Analysen b: 85 %-KI gemäß Anhebungsregel c: RR als Effektschätzer für binäre Endpunkte d: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt über die Gesamtraten der UE. UE nach SOC/PT sowie UESI werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und sind daher nicht aufgeführt. e: Zusätzliche Nachkommastelle berechnet, um zu prüfen, ob sich das Konfidenzintervall unterhalb der Relevanzschwelle befindet.</p> <p>Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecán; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire Breast 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Für die Teilpopulation a) begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) der Patient*innen betrug unter Dato-DXd 17,5 Monate und war damit 3,4 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 14,1 Monaten (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 1,05 [0,67; 1,64], $p=0,8369$). Trotz des numerischen Vorteils zugunsten von Dato-DXd wird in der Analyse des Endpunkts OS kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht.

Für das OS ist ein Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Vermeidung einer Tumorprogression hat für Patient*innen mit mehrfach vorbehandeltem Brustkrebs in der vorliegenden Situation einen sehr hohen Stellenwert. Da eine Progression in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, einer Verminderung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht und eine große emotionale Belastung für Patient*innen darstellt, kann sie mit dem Versagen der Wirksamkeit der Therapie gleichgesetzt werden. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) ist daher für die Patient*innen unmittelbar relevant.

Es zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd für PFS (beurteilt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee [Blinded Independent Central Review, BICR]) (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,38; 0,98], $p=0,0395$). Die Behandlung mit Dato-DXd führte im Vergleich zur zVT zu einer 39 %-igen Verringerung des Risikos einer Progression oder zu versterben. Das mediane PFS lag unter Behandlung mit Dato-DXd bei 7,6 Monaten, im Vergleichsarm bei 4,5 Monaten. Der Behandlungsvorteil von Dato-DXd konnte durch den numerischen Vorteil zugunsten von Dato-DXd in der ergänzenden Analyse zum PFS unter Folgetherapie (PFS2) bestätigt werden.

Die unter Behandlung mit Dato-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des PFS lässt sich als eine länger währende Freiheit von (schwerwiegenden) Symptomen und somit als bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegend zu betrachtenden Morbiditätsendpunkt PFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

Tumoransprechen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dato-DXd stehen aufgrund der späten Therapielinie und der damit verbundenen Vielzahl an bereits durchlaufenden Therapien nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. In dieser Therapiesituation, in der eine Aussicht auf Heilung nicht mehr besteht, rückt das Tumoransprechen in den Mittelpunkt der Bewertung des Therapieerfolgs. Endpunkte, die das Tumoransprechen abbilden, sind unmittelbar patientenrelevant, da die Kontrolle des Tumorwachstums bzw. eine später einsetzende Verschlechterung der Krankheitssymptome für die Patient*innen direkt spürbar sind.

Unter der Behandlung mit Dato-DXd sprachen mehr Patient*innen auf die Therapie an als im Vergleichsarm. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) (BICR) lag unter Dato-DXd bei 34,9 %, während im Vergleichsarm 25,5 % der Patient*innen auf die Behandlung ansprachen (Relatives Risiko (RR) [85 %-KI]: 1,37 [0,91; 2,08], $p=0,2418$). Trotz des numerischen Vorteils zugunsten von Dato-DXd wird in der Analyse des Endpunkts Tumoransprechen auch nach Anwendung der Anhebungsregel kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Auswertungen der ergänzenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Analysen zur Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) (BICR) und Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) (BICR) wider.

Für den Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen ist ein Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Zeit bis zur Folgetherapie

Eine Folgetherapie wird notwendig, wenn die Wirksamkeit der aktuellen Therapie nicht mehr gegeben ist, also ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung vorliegt oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. Der Beginn einer Folgetherapie kennzeichnet somit objektiv das (erneute) Vorliegen behandlungsbedürftiger Brustkrebsymptome bzw. einer Krankheitsprogression und damit das Versagen der Wirksamkeit der vorherigen Therapie und ist daher unmittelbar als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Das Hinauszögern einer weiteren antineoplastischen Folgetherapie bedeutet für die Patient*innen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen oder einer Verschlechterung der Lebensqualität und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Die Behandlung mit Dato-DXd führte im Vergleich zur zVT zu einer 41%igen Verringerung des Risikos, eine Folgetherapie einleiten zu müssen (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,41; 0,87], p=0,0069). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) lag unter Behandlung mit Dato-DXd bei 8,3 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 4,5 Monaten. Der Behandlungsvorteil von Dato-DXd konnte durch die Ergebnisse der ergänzenden Analyse der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy, TSST) bestätigt werden.

Die unter Behandlung mit Dato-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung der therapiefreien Zeit lässt sich als eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegend zu betrachtenden Morbiditätsendpunkt Zeit bis zur Folgetherapie resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Die Stabilisierung bzw. Reduktion der Symptomatik stellt ein wichtiges Therapieziel dar und ist entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV bzw. § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA unmittelbar patientenrelevant. Die in den patientenberichteten Endpunkten European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) (Symptomskalen), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 45/Item Library 116 (EORTC QLQ-BC45/IL116) und EORTC Item Library 17 (IL117) erfassten Symptome sind direkt für die Patient*innen erfahrbar und deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurden die Symptomskalen zu Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz sowie die Symptomitems Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten erfasst.

In der Auswertung zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd bei den Symptomskalen Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,32; 0,92], p=0,0243) und Schmerz (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,19; 0,69], p=0,0012) sowie dem Item Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,2480; 0,8975], p=0,0228). Nach Anwendung der Anhebungsregel zeigten sich zudem statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd für das Item Diarrhö (HR [85 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,84], p=0,0546). Für die weiteren Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede.

Die über den EORTC QLQ-C30 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz. Vor allem das Erleiden von Schmerzen und Fatigue ist für die Patient*innen besonders belastend und resultiert in einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität. Auch Diarrhö und Appetitverlust schränken die aktive Teilnahme der Patient*innen am täglichen Leben ein und führen zu einer bedeutenden Verminderung ihres körperlichen, emotionalen und psychischen Wohlbefindens.

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ergibt sich bezüglich der als schwerwiegend zu betrachtenden Skala Schmerz ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**. Bezüglich der als schwerwiegend zu betrachtenden Items Appetitverlust und Diarrhö ergibt sich jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, sowie für die als schwerwiegend zu betrachtende Skala Fatigue ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

EORTC QLQ-BR45/IL116

Anhand des EORTC QLQ-BR45/IL116 wurden die brustkrebsassoziierten Armsymptome und Brustsymptome erfasst. Die Symptomskala Arme umfasst drei Fragen zu Schmerzen, Schwellungen und Bewegungsstörungen des Armes; die Symptomskala Brust umfasst vier Fragen zu Schmerzen, Schwellungen, Überempfindlichkeit und Hautirritationen der Brust.

Nach Anwendung der Anhebungsregel zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd in der Symptomskala Arme (HR [85 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,88], p=0,0730). Für die Symptomskala Brust ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die in den Skalen des EORTC QLQ-BR45/IL116 berichteten Symptome sind von hoher Relevanz, sowohl für die Patient*innen selbst als auch aus klinischer Sicht. Vor allem das Erleiden von Schmerzen, aber auch Bewegungsstörungen und Schwellungen der Gliedmaßen und Brust sind für die Patient*innen belastend und resultieren in einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität. Dato-DXd zeigt gegenüber der zVT eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung bzw. Konstanthaltung krankheitsspezifischer Symptome. Dies wird als eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die als schwerwiegend zu betrachtende patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-BR45/IL116 ergibt sich bezüglich der Symptomskala Arme ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

EORTC IL117

Weder im Behandlungs- noch im Vergleichsarm wurden die anhand des EORTC IL117 erfassten Symptome berichtet.

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC IL117 ist ein Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

EQ-5D VAS

Bei der Bewertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analog Scala (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

PGI

Bei der Bewertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich weder für den Endpunkt Patients Global Impression of Severity (PGI-S) noch für die ergänzende Analyse des Endpunkts Patient Global Impression Change (PGI-C) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Gesundheitszustand gemäß PGI ist ein Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 – Funktionen und globaler Gesundheitsstatus***

Ziel der Therapie ist nicht nur die Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome, sondern im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionen und globaler Gesundheitsstatus) erfassten Aspekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind direkt für die Patient*innen erfahrbar. Eine Verbesserung der Lebensqualität gilt auch entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt.

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurden die Funktionsskalen zu körperlicher, Rollen-, emotionaler, kognitiver und sozialer Funktion sowie der globale Gesundheitsstatus erfasst.

Nach Anwendung der Anhebungsregel zeigten sich in der Auswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile für Dato-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm bezüglich der sozialen Funktion (HR [85 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95], p=0,1021).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die weiteren Funktionskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede.

Für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität mit einer relevanten Verbesserung gleichzusetzen. Die Vorteile hinsichtlich der sozialen Funktion sowie der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 dokumentieren eine für die Patient*innen spürbare Aufrechterhaltung bis hin zur Verbesserung der Lebensqualität unter Dato-DXd gegenüber der zVT. Dies wird als eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gewertet.

Für die patientenberichteten Funktionen und den globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 ergibt sich bezüglich der sozialen Funktion ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Vermeidung von Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 des AM-NutzenV bzw. § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der Verfo des G-BA unmittelbar patientenrelevant. Neben der Schwere der unerwünschten Ereignisse (UE) und den Auswirkungen auf den Therapieverlauf (d. h., Therapieabbruch) 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.

Unter Dato-DXd zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dato-DXd gegenüber der zVT bezüglich des Auftretens von UE. Vor allem schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) traten unter Behandlung mit Dato-DXd im Gegensatz zum Vergleichsarm deutlich weniger (bei 27,0 % versus 56,4 % der Patient*innen) und später (die mediane Ereigniszeit ist unter Dato-DXd nicht auswertbar, die untere Schwelle des 95 %-KI für die mediane Ereigniszeit beträgt 7,6 Monate, versus 2,8 Monate) auf (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,19; 0,64], $p=0,0003$). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit ohne schwere UE um mindestens das Doppelte bei gleichzeitiger Reduktion der Inzidenz um die Hälfte gegenüber der zVT. Die in dieser Therapiesituation bisher nicht erreichte Verlängerung der Zeit ohne Auftreten eines schweren UE stellt eine erhebliche Verbesserung für die Patient*innen dar.

Für den Endpunkt der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

Die erheblichen Vorteile von Dato-DXd im Hinblick auf schwere UE spiegeln sich auch auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) wider. Es zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Dato-DXd, insbesondere bei den in der Behandlung mit einer Chemotherapie oder unter SG typischerweise auftretenden SOC-Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT Neutropenie) und Untersuchungen. Die Neutropenie, d. h., eine Verringerung der neutrophilen Granulozyten im Blut, ist eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ernstzunehmende Nebenwirkung onkologischer Behandlungen, da sie das Risiko schwerer oder gar lebensbedrohlicher Infektionen stark erhöht, welche mitunter eine wiederholte oder längerfristige Hospitalisierung erfordern können.

Die Analysen der UE von besonderem Interesse (UESI) zeigten ein häufigeres Auftreten jeglicher oraler Mukositis / Stomatitis und Toxizität an der Augenoberfläche unter Dato-DXd gegenüber der zVT. Diese sind jedoch ausschließlich von nicht-schwerwiegender Ausprägung (d. h., CTCAE-Grad ≤ 3); schwerwiegende Fälle sind unter Dato-DXd nicht aufgetreten. Beide Ereignisse zählen zum bekannten Sicherheitsprofil von Dato-DXd. In der klinischen Praxis sind diese Nebenwirkungen durch umfassende und transparente Maßnahmen zur Vorbeugung und Information gut kontrollierbar und zuallermeist reversibel. Das umfasst im Falle der Mukositis/Stomatitis gewissenhafte Mundhygiene, die tägliche Anwendung einer steroidhaltigen Mundspülung oder prophylaktische Kryotherapie während der Infusion (z. B. Eiswürfel oder Eiswasser im Mund behalten) oder im Falle der Augenoberflächentoxizität die tägliche Verwendung von Augentropfen und der Verzicht auf Kontaktlinsen. Entsprechende Empfehlungen zu ophthalmologischen Untersuchungen bzw. ein tägliches Mundhygieneprotokoll für die Prophylaxe sind im Studienprotokoll der Studie TROPION-Breast01 sowie in der Fachinformation aufgeführt. Auch die Einrichtung einer Plattform, über die Kliniker mit Expert*innen zu den Nebenwirkungen kommunizieren können, trägt zur Handhabbarkeit der spezifischen mit Dato-DXd assoziierten Nebenwirkungen bei.

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR positivem und HER2-0 ^c (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Ja

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Nein
	c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, ICH 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung</p>		

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)

Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Dato-DXd mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhalten haben, besteht keine Chance auf Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Das Ziel der palliativen Therapie ist, die Symptome zu reduzieren und die Krankheitsprogression zu verzögern. Gleichzeitig soll, auch durch ein gut handhabbares Sicherheitsprofil die Lebensqualität der Patient*innen erhalten bzw. verbessert werden.

Dato-DXd ist ein neuartiges ADC, das zur Behandlung solider Tumore entwickelt wurde. Es kombiniert die Wirkung von Toxinen mit der Spezifität von Antikörpern, was eine präzise und effektive Therapie ermöglicht. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie wird durch den innovativen Wirkmechanismus von Dato-DXd die systemische Belastung des Körpers durch die chemotherapeutische Wirkstoffkomponente DXd erheblich reduziert.

Die positiven Effekte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit von Dato-DXd gegenüber der zVT konnten im Rahmen der randomisierten, offenen, parallelen, multizentrischen Phase III-Studie TROPION-Breast01 nachgewiesen werden. Bei Patient*innen der Teilpopulation a) mit HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben, führt Dato-DXd zu:

- Einer statistisch signifikanten Verlängerung des PFS und einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie
- Einer statistisch signifikanten Reduktion schwerwiegender Symptome wie Schmerzen und Armsymptome, anderer körperlicher Beeinträchtigungen wie Fatigue, Appetitverlust und Diarrhö sowie der Beeinträchtigung der sozialen Funktionen
- Einer Aufrechterhaltung bis hin zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen begünstigt durch eine verzögerte Krankheitsprogression und ein vorteilhaftes sowie gut handhabbares Sicherheitsprofil
- Vorteilen im Hinblick auf die Verträglichkeit mit einer in der vorliegenden Therapiesituation besonderen Relevanz:
 - Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Dato-DXd seltener als halb so oft und deutlich später auf als unter einer Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen (Investigator's Choice of Chemotherapy, ICC).
 - Insbesondere das Auftreten von Neutropenie war während der Behandlung mit Dato-DXd im Vergleich zur zVT statistisch signifikant reduziert. Eine schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) wurde im Gegensatz zur Behandlung mit ICC

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

während der Behandlung mit Dato-DXd nicht beobachtet. Dies ist besonders bemerkenswert, da Neutropenie vor allem bei Chemotherapien vermehrt und häufig in schwerer Form auftritt. Auch bei der Behandlung mit anderen ADC ist Neutropenie, auch des CTCAE-Grads 3 oder höher, eine der häufigsten Nebenwirkungen. In leichten Fällen ist dieser Laborparameter nicht zwingend von den Patient*innen spürbar. In schweren Fällen ist jedoch das Risiko für Infektionen erhöht, welche die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität der Patient*innen vermindern. Im schlimmsten Fall können die durch Neutropenie bedingten Komorbiditäten zur Hospitalisierung führen oder gar tödlich verlaufen, sodass diese ein ernstzunehmendes Problem in der Behandlung des Brustkrebses darstellt.

- Das unter Dato-DXd erhöhte Auftreten von Mukositis/Stomatitis und Toxizitäten an der Augenoberfläche ist erwartbar und durch umfangreiche, etablierte Maßnahmen zur Aufklärung und Prophylaxe gut kontrollierbar. Dies wird dadurch belegt, dass bei Betrachtung schwerer oder schwerwiegender UE weder ein häufigeres Auftreten unter Dato-DXd beobachtet wurde noch gab es häufigere Therapieabbrüche aufgrund dieser UE. In der Wahrnehmung der Patient*innen ist das Auftreten dieser UE kein wesentlicher negativer Faktor der Therapie, wie anhand der durchweg positiven oder zwischen den Behandlungsarmen vergleichbaren Effekte auf die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich wird.

Zusammengefasst führt eine Therapie mit Dato-DXd zu einer relevanten Vermeidung von vor allem schweren Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse bestätigen das bereits bekannte, gute Sicherheitsprofil von Dato-DXd. Die wenigen Nebenwirkungen, bei denen unter Dato-DXd Nachteile im Vergleich zur zVT festgestellt wurden, zählen zum bekannten Sicherheitsprofil von Dato-DXd und treten vor allem in nicht-schwerwiegender, gut behandelbarer Form auf. In dieser Hinsicht stellt Dato-DXd sowohl im Vergleich zur zVT als auch zu anderen ADC wie T-DXd oder SG eine sichere Behandlungsalternative dar.

Durch die Etablierung von Dato-DXd in dieser mehrfach vorbehandelten Patientenpopulation wird eine entscheidende therapeutische Lücke gefüllt und den Betroffenen eine wirksame und gleichzeitig gut verträgliche Behandlungsalternative geboten. In einer Situation, in der keine Heilung der fortgeschrittenen Erkrankung mehr möglich ist und die Therapieoptionen limitiert sind, können durch die Behandlung mit Dato-DXd in der palliativen Situation relevante Therapieziele erreicht werden. Neben einer bedeutenden Verlängerung des PFS und damit der Vermeidung weiterer Folgetherapien ist insbesondere die Reduktion von (schwerwiegenden) Symptomen und der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Verringerung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen in einem bisher nicht erreichten Ausmaß von hoher Relevanz.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablem oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation a)). Für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation b)) bzw. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablem oder metastasiertem Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation c)), ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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)

Dato-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Die Zielpopulation von Dato-DXd in diesem Anwendungsgebiet wird (gemäß Festlegung durch den G-BA) nach Vortherapie und Histologie der Patient*innen differenziert:

- **Teilpopulation a):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0¹ (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.
- **Teilpopulation b):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

¹ Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Teilpopulation c):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Die Patient*innen im Anwendungsgebiet befinden sich in einem therapeutischen Setting, in dem die Krankheit auch nach einer Drittlinientherapie weiter fortschreitet. Die Patient*innen in der Zielpopulation von Dato-DXd haben deshalb, in diesem palliativen Therapiekontext, neben den sonst verfügbaren, teilweise limitierten Therapieoptionen und trotz der Verfügbarkeit von ADC weiterhin einen erhöhten Bedarf für die Erhaltung ihrer Lebensqualität und für eine wirksame und gut verträgliche Therapiealternative. Dato-DXd stellt eine neue, gut verträgliche Therapie für Patient*innen in dieser Therapiesituation dar, die sich positiv auf die Lebensqualität der Patient*innen auswirkt.

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.

Eines der wichtigsten Therapieziele für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ist, neben der herausfordernden Verlangsamung der Krankheitsprogression, der Erhalt der Lebensqualität. Eine Symptomkontrolle, die Verlängerung der Zeit eines guten Allgemeinzustands und/oder die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Progression sollen erreicht werden, damit die Lebensqualität möglichst lange erhalten bleibt. Der Erhalt der Lebensqualität ist besonders wichtig, da die Erkrankung selbst sowie die psychischen Belastungen und Nebenwirkungen der Krebstherapie große Herausforderungen darstellen. Ein weiteres zentrales Therapieziel ist die Verbesserung der Verträglichkeit der Krebstherapie im Vergleich zu bestehenden Chemotherapien.

Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HER2-negativem Brustkrebs existierten in Deutschland bis zur Zulassung von Dato-DXd zwei spezifische, zielgerichtete Therapieoptionen, die beiden ADC T-DXd und SG. Daneben stehen ausschließlich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln mit Toxizitäten und einer begrenzten Effektivität als Therapieoptionen zur Verfügung. Da auch die ADC, trotz einer besseren Balance im Effektivitäts- und Sicherheitsprofil, teilweise Toxizitäten wie Übelkeit, Alopezie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder Fatigue hervorrufen können, die die Lebensqualität von Patient*innen einschränken können, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen mit gleichzeitig gutem und handhabbarem Sicherheitsprofil. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Limitationen der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten der Therapie des inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs verdeutlichen die Relevanz und den hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, sichere und lebensqualitätserhaltende Therapie wie Dato-DXd.

Mit Dato-DXd steht Patient*innen eine sichere und wirksame Therapieoption zur Verfügung, die einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat. Insbesondere für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren einzige Behandlungsalternative zu Dato-DXd eine Chemotherapie ist, füllt Dato-DXd daher aufgrund der deutlich reduzierten Nebenwirkungen eine wichtige therapeutische Lücke und stellt als wirksames und nebenwirkungsarmes ADC eine sinnvolle und wichtige Ergänzung der Behandlungsoptionen dieser Patient*innen dar.

Die Therapie mit Dato-DXd zeigte in der Zulassungsstudie TROPION-Breast01 eine überlegene klinische Wirksamkeit gegenüber den Chemotherapien. Bei mehrfach vorbehandelten und progredienten Patient*innen führte Dato-DXd gegenüber Chemotherapien nachweislich zu einer signifikanten Verlängerung des PFS und einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Gleichzeitig wurde eine signifikante Reduktion schwerwiegender Symptome wie Schmerzen und anderer körperlicher Beeinträchtigungen wie Appetitverlust, Fatigue, Diarrhö und Armsymptome sowie der Beeinträchtigung der sozialen Funktionen gegenüber der zVT erreicht. Besonders relevant sind in der vorliegenden Therapiesituation die Vorteile von Dato-DXd gegenüber Chemotherapien im Hinblick auf die Verträglichkeit. Insbesondere schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Dato-DXd signifikant seltener und später auf. Besonders das Auftreten von Neutropenie war während der Behandlung mit Dato-DXd im Vergleich zur zVT signifikant reduziert; eine schwere Neutropenie wurde während der Behandlung mit Dato-DXd nicht beobachtet. Dies ist besonders bemerkenswert, da Neutropenie vor allem bei Chemotherapien vermehrt und häufig in schwerer Form auftritt. Auch bei der Behandlung mit anderen ADC ist Neutropenie, auch vom CTCAE-Grad 3 oder höher, eine der häufigsten Nebenwirkungen. Unter SG kann sie sogar häufiger vorkommen als unter der Behandlung mit Chemotherapie. Mitunter kann Neutropenie zu Hospitalisierung führen oder tödlich verlaufen, sodass sie eine ernstzunehmende Toxizität in der Behandlung des Brustkrebses darstellt. In dieser Hinsicht stellt Dato-DXd sowohl im Vergleich zur zVT als auch zu anderen ADC eine sichere und benötigte Behandlungsalternative dar.

Dato-DXd erfüllt damit die Ziele einer medikamentösen Tumorthherapie, bei der die Verlängerung der progressionsfreien Zeit, eine Verbesserung der Symptomkontrolle, eine Verlängerung der Zeit eines guten Allgemeinzustandes und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Dato-DXd leistet mit seinem Wirkmechanismus, einer hohen Tumorselektivität und einem optimiertem Payload einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1.215–2.780
	b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1.296–3.139
	c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1.615–4.674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Beträchtlich	1.215–2.780
		b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Nicht belegt	1.296–3.139

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Nicht belegt	1.615–4.674
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 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-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	169.754,43–170.121,43 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung		

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-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	Capecitabin	a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	2.455,45 €
		Eribulin		39.784,06 €
		Vinorelbin		13.153,17–15.019,39 €
		Docetaxel		12.465,71 €
		Doxorubicin		2.463,45–4.076,71 €
		Pegyliertes liposomales Doxorubicin		38.123,67 €
		Epirubicin		5.768,60–6.880,48 €
		Paclitaxel		17.894,06 €
		Nab-Paclitaxel		37.358,67 €
		T-DXd		b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		T-DXd	c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	<i>Siehe Teilpopulation b)</i>
		SG		151.067,37–151.796,38 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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 Dato-DXd beschrieben.

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

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis Dato-DXd beträgt 6,0 mg/kg (bis maximal 540 mg bei Patient*innen ≥ 90 kg) Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Dosisanpassungen

Gemäß den in der Fachinformation von Dato-DXd aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung erfordern.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Bei Patient*innen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD), einschließlich Pneumonitis, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet.

Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung durchzuführen. Die Konsultation eines/r Pneumolog*in muss in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 1) muss eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Die Behandlung mit Dato-DXd muss bis zur Erholung auf Schweregrad 0 verzögert werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in der Fachinformation wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 2 oder höher) ist umgehend eine systemische Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die systemische Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Dato-DXd muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Schweregrad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und müssen sorgfältig überwacht werden.

Keratitis

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

Die Patient*innen sind anzuweisen, zur Prophylaxe mehrmals täglich konservierungsmittelfreie, befeuchtende Augentropfen zu verwenden. Den Patient*innen ist zu raten, keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, diese werden ihnen von einem/r Augenarzt*in verordnet. Bei neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden okulären Anzeichen und Symptomen, die auf eine Keratitis hindeuten könnten, sind die Patient*innen umgehend zu einer entsprechenden augenärztlichen Untersuchung zu überweisen. Die Keratitis muss überwacht werden, und wenn die Diagnose bestätigt wird, muss die Dosis verzögert, reduziert oder Dato-DXd dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Stomatitis

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

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

Embryofetale Toxizität

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

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Dato-DXd-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

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

Risikomanagement-Plan

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