

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

23. Mai 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Trastuzumab Deruxtecan
(Mammakarzinom, HER2 low, vorbehandelt)**

veröffentlicht am 2. Mai 2023

Vorgangsnummer 2023-02-01-D-905

IQWiG Bericht Nr. 1547

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) ist das erste Verfahren zur Therapie des HER2-low Mammakarzinoms und ein weiteres Verfahren zu diesem Antikörper-Drug-Konjugat. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Mammakarzinom, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei den während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> - Capecitabin - Eribulin - Vinorelbin - Anthrazyklin oder Taxan (falls nicht vortherapiert) 	erheblich	Hinweis	viszerale Metastasen	beträchtlich	Anhaltspunkt
				ohne viszerale Metastasen	Erheblich	Anhaltspunkt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Das Spektrum der verfügbaren Optionen in den Leitlinien ist allerdings deutlich breiter als die vom G-BA aufgezeigte ZVT. Insbesondere die biologisch gezielten Optionen wie PARP-Inhibitoren bei gBRCA Mutationen oder Inhibitoren des PIK3CA Signalübertragungswegs werden vor Einsatz von Zytostatika und von Trastuzumab Deruxtecan zum Einsatz kommen, ggf. auch Anthrazykline und Taxane, wenn sie nicht vorher eingesetzt wurden.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 zum Vergleich von Trastuzumab Deruxtecan versus Chemotherapie bei vorbehandelten Pat.
- Trastuzumab Deruxtecan führte zur Steigerung der Ansprechrate um mehr als das Dreifache, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Auch Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden signifikant gegenüber der Chemotherapie verbessert.
- Unter Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei 52,6%, die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 19,2%. Besonders zu beachten ist das erhöhte Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis).
- Der im IQWiG-Bericht festgestellten Effektmodifikation bei der Gesamtüberlebenszeit aufgrund der Art der Metastasierung (viszeral vs nicht-viszeral) fehlt die biologische und klinische Rationale.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan in dieser Indikation den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Trastuzumab Deruxtecan ist eine neue, hochwirksame Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-low Mammakarzinom nach ≥ 1 systemischen Therapie.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Pat. [2, 3].

3. Stand des Wissens

Das HER2-low Mammakarzinom wurde bisher nicht als distinkte Tumorentität verstanden. Definiert wird die „niedrige“ Expression in dieser Studie durch IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-. Das HER2-low Mammakarzinom nach dieser Definition ist überwiegend HR+. Entsprechend erfolgt die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Vortherapien, Komorbidität, Metastasierungsart und -lokalisation
- Hormonrezeptor (HR)-Status: ggf. Wechsel der antihormonellen Therapie
- BRCA1/2 Mutationsstatus: ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren
- PIK3CA-Status, Therapie mit Alpelisib bei Nachweis einer sPIK3CA-Mutation
- PD-L1-Expression: ggf. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Zytostatika
- Sacituzumab Govitecan (nach zwei oder mehr systemischen Therapien)

Trastuzumab Deruxtecan gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Trastuzumab Deruxtecan besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab gekoppelt an einen Topoisomerase-Inhibitor. Die erste Zulassung erfolgte für das HER2-positive Mammakarzinom nach mindestens 2 Vortherapien [4, 5].

Daten aus der Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2-low Mammakarzinom nach mindestens einer systemischen Vortherapie

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
DESTINY-Breast04 [6], Dossier	metastasiert, HER2-low, ≥1 Vortherapie	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	557	16,3 vs 52,3 p < 0,0001	5,1 vs 9,9 ⁶ 0,50 ⁷ p < 0,0001	16,8 vs 23,4 0,64 p = 0,0010

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie;

Trastuzumab Deruxtecan wurde in dieser Indikation im August 2022 von der FDA und im Januar 2023 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Aufgrund der biologischen Vielfalt des HER2-low Mammakarzinoms ist das Spektrum der möglichen Therapieoptionen allerdings breiter als in der Vorgabe des G-BA dargestellt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast04, eine internationale, multizentrische Phase-II-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low Mammakarzinom und mindestens 1 Vortherapien in der metastasierten Situation. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Trastuzumab-Deruxtecan-Arms. Die meisten Pat. hatten in der adjuvanten Therapielinie bereits eine Chemotherapie erhalten. Die Vergleichstherapie verteilte sich wie folgt:

Capecitabin	20,1%
Eribulin	51,1%
Gemcitabin	10,3%
nabPaclitaxel	10,3%
Paclitaxel	8,2%

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 11. Januar 2022.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Trastuzumab Deruxtecan signifikant verlängert (Median 6,6 Monate, HR 0,64).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde signifikant verlängert (Median 4,8 Monate; HR 0,50).

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde mehr als verdreifacht (**16,3 vs 52,3%**).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben. Im QLQ-C30 zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan bei den Symptomskalen Fatigue und

Schmerz sowie in den Kategorien Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten. Bei den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen fanden sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Trastuzumab Deruxtecan.

Im Brustkrebs-spezifischen QLQ-BR45 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan bei den Armsymptomen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 52,6% unter Trastuzumab Deruxtecan und bei 67,4 im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen waren unter Trastuzumab Deruxtecan waren Neutropenie (13,7%), Anämie (8,1%), Thrombozytopenie (5,1%) und Übelkeit (4,6%). Eine interstielle Lungenerkrankung (Pneumonitis) trat bei 12,1% der Pat. auf.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

Table 3. Most Common Drug-Related Adverse Events (in $\geq 20\%$ of Patients) in the Safety Analysis Set.*				
Event	Trastuzumab Deruxtecan (N = 371)		Physician's Choice of Chemotherapy (N = 172)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia†	123 (33.2)	51 (13.7)	88 (51.2)	70 (40.7)
Anemia‡	123 (33.2)	30 (8.1)	39 (22.7)	8 (4.7)
Thrombocytopenia§	88 (23.7)	19 (5.1)	16 (9.3)	1 (0.6)
Leukopenia¶	86 (23.2)	24 (6.5)	54 (31.4)	33 (19.2)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	271 (73.0)	17 (4.6)	41 (23.8)	0
Vomiting	126 (34.0)	5 (1.3)	17 (9.9)	0
Diarrhea	83 (22.4)	4 (1.1)	31 (18.0)	3 (1.7)
Constipation	79 (21.3)	0	22 (12.8)	0
Investigations: increased aminotransferase levels	87 (23.5)	12 (3.2)	39 (22.7)	14 (8.1)
General disorders: fatigue**	177 (47.7)	28 (7.5)	73 (42.4)	8 (4.7)
Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite	106 (28.6)	9 (2.4)	28 (16.3)	2 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia	140 (37.7)	0	56 (32.6)	0

Im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm brachen 19,2% der Pat. die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, verglichen mit 8,3% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG nimmt erneut eine weitere Subgruppenbildung aufgrund des Merkmals „viszerale“ Metastasen vor. Hintergrund ist die Identifikation einer Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben. Biologisch und klinisch ist diese Subgruppenbildung nicht nachvollziehbar.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Für Pat. mit metastasiertem, HER2-low Mammakarzinom gibt es bisher keinen eigenen Therapiestandard. Das Kollektiv ist heterogen. Dominierend in der Wahl der systemischen Therapie sind der Hormonrezeptorstatus, die Vortherapie, Komorbidität sowie das Vorliegen prädiktiver Marker wie der BRCA-Mutationsstatus. Die große Mehrzahl der Pat. erhält eine Chemotherapie. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte ZVT ist nachvollziehbar. Sie berücksichtigt allerdings nicht die inzwischen relevanten biologischen Faktoren, die auch bei Pat. mit HER2-low Mammakarzinom therapiesteuernd sein können. Die im Kontrollarm der Zulassungsstudie eingesetzten Zytostatika werden auch in Deutschland verwendet, allerdings vielleicht in anderer Häufigkeit. Zu geringfügigen Abweichungen in den Dosierungen verweisen wir auf die Stellungnahme der DGGG.

Subgruppenbildung

Der IQWiG-Bericht identifiziert eine Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung. Eine ähnliche Diskussion gab es bei der frühen Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant, identifiziert vom pharmazeutischen Unternehmer. Dieser Unterschied war interessant, biologisch schwer erklärbar und nach längerer Nachbeobachtung verschwunden. Plausibel erschien, dass Pat. eine ungünstige Prognose haben und dass ein Unterschied in der Überlebenszeit schon nach kürzerer Nachbeobachtungszeit erfassbar ist. Der jetzt vom IQWiG identifizierte Effekt zeigt in die andere Richtung mit einem größeren Unterschied in der Überlebenszeit bei Pat. mit nicht-viszerale Metastasen. Auch hier fehlt die biologische und klinische Rationale.

Nebenwirkungen

DESTINY-Breast04 bestätigt die hohe Nebenwirkungsrate von DESTINY-Breast01. Das Spektrum passt zur Substanzklasse der Topoisomerase-Inhibitoren, dazu kommt die spezifische Nebenwirkung der interstiellen Lungenerkrankung. Dies erfordert ein engmaschiges klinisches Monitoring.

Trastuzumab Deruxtecan ist eine neue, hoch wirksame, Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-low Mammakarzinom nach ≥ 1 systemischen Therapie.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status November 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2023. [AGO 2023D_19_Chemotherapie_beim_met_MaCa.pdf \(ago-online.de\)](#)
4. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Eng J Med 382:601-621, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510)
5. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al.: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 24:386:1143-1154, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022)
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. Engl J Med 387:9-20, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und PD Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.