

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Trastuzumab–Deruxtecan

**Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?**

Dieser Antrag wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

### 1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Trastuzumab-Deruxtecan

### 1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Enhertu®

**1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?**

ja  nein ankreuzen

**1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?**

Ja/nein [Anfrage 2021 nur von 2 Krankenhäusern]

### 1.5 Beschreibung der neuen Methode

#### Wirkmechanismus:

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein HER2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate, ADC) bestehend aus (11):

- dem humanisierten monoklonalen Antikörper MAAL-9001, welcher dieselbe Aminosäuresequenz wie Trastuzumab aufweist
- einem spaltbaren Tetrpeptid-basierten Linker sowie
- dem zytotoxischen Exatecanderivat MAAA-1181a, einem Topoisomerase I Inhibitor (der „Payload“) (19).

Im Vergleich zu anderen ADCs, welche in der Regel ein Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis zwischen zwei bis vier aufweisen, ermöglicht das eingesetzte Linker-System eine stabile und homogene Konjugation von acht Payload Molekülen pro Antikörper (12). MAAL-9001 ist ein humanisierter Immunglobulin G1 (IgG1) monoklonaler Antikörper mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab (11). Bei dem Payload von Trastuzumab-Deruxtecan handelt es sich um einen zellmembrangängigen Topoisomerase I-Inhibitor (11), welcher in präklinischen in vitro und in vivo Untersuchungen eine ca. 10-fach stärkere Wirksamkeit als SN-38, der aktive Metabolit des Topoisomerase I-Inhibitors Irinotecan, und eine geringe Halbwertszeit bei Freisetzung im Blutplasma zeigte (12). Bei Topoisomerase I handelt es sich um Enzyme, die die Topologie der Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch temporäre Einzelstrangbrüche regulieren und damit eine entscheidende Rolle bei der DNA-Replikation sowie der Transkription spielen (13). Eine Inhibition von Topoisomerase I führt daher zu einer Ansammlung von Einzel- bzw. Doppelstrangbrüchen der DNA und resultiert letztlich in der Apoptose der Zielzelle. Der Topoisomerase I Inhibitor stellt einen innovativen zytotoxischen Wirkstoff in der Anti-HER2-Therapie dar, da er einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Tumoren bietet, die Resistenzen gegen Taxane oder Mikrotubulus-Inhibitoren aufgrund vorangegangener Therapien entwickeln. (9). Seine Wirkung entfaltet Trastuzumab-Deruxtecan indem es an den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche der Ziektumorzelle bindet und über Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen wird. Durch lysosomale Enzyme wie Cathepsin B und L, welche verstärkt in Tumorzellen produziert werden, wird der Payload vom Linker abgespalten und im Zytoplasma freigesetzt, was letztlich zur Apoptose der Tumorzelle führt (9, 11, 14). Trotz des hohen Wirkstoff-Antikörper-Verhältnisses ist Trastuzumab-Deruxtecan im Blutplasma sehr stabil, so dass eine hohe

NUB-Musteranfrage Trastuzumab-Deruxtecan

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

Seite 1 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-99 Trastuzumab-Deruxtecan Stand 2021-09-21 final

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Trastuzumab–Deruxtecan

---

antitumorale Wirksamkeit bei günstigem Sicherheitsprofil vorliegt (9, 11, 12, 14). Präklinische Studien weisen zudem auf eine hohe Zellmembrangängigkeit des abgespaltenen Payloads hin, wodurch es in benachbarte Zellen - auch unabhängig von ihrer HER2 Expression - transportiert werden kann und auch dort zur Apoptose führt (Bystander Effekt) (9, 15, 18). Aufgrund der hohen zytotoxischen Beladung, sowie der speziellen Linker Technologie, welche die Abspaltung des Payloads vom Antikörper nach Aufnahme in die Tumorzelle ermöglicht, besitzt Trastuzumab-Deruxtecan auch in Tumorgewebe mit sehr heterogener bzw. niedriger HER2 Expression (HER2low = Immunhistochemie (IHC)-Score 2+/negatives Ergebnis bei in-situ Hybridisierung (ISHneg) bzw. IHC1+) eine hohe antitumorale Wirksamkeit und unterscheidet sich so von anderen ADCs (11, 14, 16). Darüber hinaus behält Trastuzumab-Deruxtecan nach der Konjugation von Deruxtecan die Funktionen von Trastuzumab (12). Diese bestehen in einer Hemmung der Zellproliferation durch Inhibierung der Phosphorylierung der Serin/Threonin Proteinkinasen Akt und Chk1 sowie von Histon H2AX und einer Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität durch Bindung an FcγRIII auf Immuneffektorzellen (12, 17). Trastuzumab-Deruxtecan kombiniert somit die Antikörper vermittelte HER2-spezifische Hemmung der Zellproliferation mit einer hohen Antitumoraktivität über den neuartigen Wirkmechanismus des Payloads.  
(Literaturliste siehe Anhang)

### Klinische Wirksamkeit:

Studie Destiny-Breast-01 (NCT032484929)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan wurde in der Studie DESTINY-Breast01 untersucht, einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studie der Phase II. In die Studie wurden Patienten mit HER2-positivem, inoperablem und/oder metastasiertem Brustkrebs aufgenommen, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten hatten, darunter Trastuzumab-Emtansin (100 %), Trastuzumab (100 %) und Pertuzumab (65,8 %). Es mussten archivierte Proben des Brusttumors zum Nachweis einer HER2-Positivität, definiert als HER2 IHC 3+ oder ISH-positiv, vorliegen. Die Studie schloss Patienten mit einer Vorgeschichte von behandelter ILD oder ILD beim Screening, Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie Patienten mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten Herzerkrankungen aus. Die aufgenommenen Patienten wiesen mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) auf. Einheitsinfusion wurde als intravenöse Infusion mit 5,4 mg/kg einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Der primäre Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate) gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 in der Intent-to-treat (ITT)-Population, die durch eine unabhängige zentrale Überprüfung bewertet wurde. Der sekundäre Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit war die Ansprechdauer (DOR, duration of response). Bei den 184 Patienten, die in die Studie DESTINY-Breast01 aufgenommen wurden, lagen zu Studienbeginn folgende demographische und Krankheitsmerkmale vor: medianes Alter 55 Jahre (Bereich: 28 bis 96 Jahre); 65 Jahre oder älter (23,9 %); weiblich (100 %); weißhütig (54,9 %), asiatisch (38,0 %), dunkelhütig oder afroamerikanisch (2,2 %); ECOG-Leistungsstatus (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (55,4 %) oder 1 (44,0 %); Hormonrezeptorstatus (positiv: 52,7 %); bestehende viszerale Erkrankung (91,8 %); vorbehandelte und stabile Hirnmetastasen (13,0 %); mediane Anzahl von Vorbehandlungen bei Metastasierung: 5 (Bereich: 2 bis 17); Summe der einzelnen Durchmesser der Zielläsionen (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %)

Eine frühere Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung 11,1 Monate [Bereich: 0,7 bis 19,9 Monate]) zeigte eine bestätigte objektive Ansprechrate von 60,9 % (95%-KI: 53,4; 68,0), wobei 6,0 % ein vollständiges und 54,9 % ein partielles Ansprechen zeigten; 36,4 % hatten eine stabile Erkrankung, 1,6 % eine fortschreitende Erkrankung und 1,1 % waren nicht auswertbar. Die mediane Ansprechdauer zu diesem Zeitpunkt betrug 14,8 Monate (95%-KI: 13,8; 16,9), wobei 81,3 % der Responder eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten hatten (95%-KI: 71,9; 87,8). Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt eines aktualisierten Datenstichtags (Cutoff) mit einer

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Trastuzumab–Deruxtecan

---

medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,5 Monaten betragen Bestätigte objektive Ansprechrate (95%-KI)\*† 61,4 % (54,0; 68,5) Vollremission (CR, complete response) 6,5 % Teilremission (PR, partial response) 54,9 % Ansprechdauer‡ Median, Monate (95%-KI) 20,8 (15,0; NE) % mit Ansprechdauer ≥ 6 Monate (95%-KI) 81,5 % (72,2; 88,0) Dabei zeigt sich ein vorläufiges, medianes PFS von 20,8 (95% KI, n.a.) und ein vorläufiges, medianes OS von 24,6 Monaten (95% KI, n.a.). [Zitat aus Fachinformation]

Neben dem finalen Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast-01 (DB-01), werden auch die randomisierten Studien DB-02 (NCT03523585) und DB-03 (NCT03529110) die Wirksamkeit gegenüber dem Standard of Care darstellen.

### Dosierung und Dauer der Anwendung:

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab-Deruxtecan beträgt 5,4 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Trastuzumab-Deruxtecan wird als Einzelsubstanz eingesetzt. Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt werden.

### **1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?**

[ankreuzen:] Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar

### **1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren**

Als unspezifischer Kode wird 8-547.1 für modifizierte Antikörper verschlüsselt.

### **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?**

Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

### **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?**

Da es sich bei Trastuzumab-Deruxtecan um einen neuen Wirkstoff handelt, wird keine bestehende Methode abgelöst, sondern das therapeutische Spektrum um eine neue Option erweitert. Für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem Stadium, die bereits zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, gibt es bisher aufgrund limitierter Evidenz keine allgemeine Standardtherapie.

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs wird von deutschen, europäischen und nordamerikanischen Leitlinien grundsätzlich eine HER2-gerichtete Therapie empfohlen. Als Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung wird übereinstimmend eine duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und als Zweitlinientherapie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin empfohlen. Für Patienten, bei denen während oder nach einer Therapie mit Trastuzumab-Emtansin ein Progress eintritt, wird in den Leitlinien aufgrund limitierter Evidenz keine allgemeine Standardtherapie genannt. Stattdessen wird eine Reihe von Kombinationstherapien einschließlich eines HER2-gerichteten Wirkstoffs, z.B. die fortgesetzte bzw. erneute Gabe von Trastuzumab in Kombination mit verschiedenen zytotoxischen Chemotherapeutika oder Lapatinib, entweder in Kombination mit Trastuzumab oder verschiedenen zytotoxischen Chemotherapeutika empfohlen.

Zusammenfassend besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen, zielgerichteten Wirkstoffen, die die Prognose von mehrfach vorbehandelten Patienten in diesem späten Stadium der HER2-positiven Brustkrebserkrankung verbessern. Trastuzumab-Deruxtecan adressiert diesen Bedarf, indem es auch bei umfangreich vorbehandelten Patienten eine hohe Ansprechrate mit langer Ansprechdauer zeigt, insbesondere auch bei Patienten mit Trastuzumab-Emtansin-Vorbehandlung.

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Trastuzumab-Deruxtecan

---

### 2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs, der voraussichtlich im 2021 erstmalig durch die Europäische Kommission zugelassen und in Deutschland in Verkehr gebracht wird. Der innovative Charakter von Trastuzumab-Deruxtecan besteht zum einen in der hohen Selektivität für HER2 und zum anderen in dem hohen therapeutischen Bedarf an nachweislich wirksamen und sicheren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet, der durch Trastuzumab-Deruxtecan adressiert wird.

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 hat Trastuzumab-Deruxtecan den Status 4 (Position 805 der NUB-Liste).

### 2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

### 3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Die Markteinführung ist im Laufe von 2021 vorgesehen.

### 3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

18.01.2021 EMA-Zulassung

### 3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

### 3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Unbekannt. Trastuzumab-Deruxtecan wird in allen Kliniken benötigt, die Brustkrebspatientinnen betreuen.

### 3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

### 3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

### 4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Da Trastuzumab-Deruxtecan voraussichtlich erst Ende 2021 in Deutschland eingeführt wird, liegt zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Antrages noch kein Preis vor.

Es ist davon auszugehen, dass die Kosten mindestens in der Größenordnung der bisher zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses zugelassenen Arzneimittel mit HER2-gerichteten Wirkstoffen, insbesondere Trastuzumab-Emtansin, liegen werden. Der Preis für Trastuzumab-Deruxtecan in den USA beläuft sich auf 2755 \$ für 100 mg.

# NUB Antrag 2021 / 2022

## Trastuzumab–Deruxtecan

---

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg wird pro Zyklus alle 3 Wochen 378 mg verabreicht, dies entspricht (mit Verwurf, d.h. Verwendung jeder Ampulle nur für einen Patienten) einer Summe von 4x 2755 \$ = 11020 \$, also ca. 9400 €.

Personalkosten

Für die Zubereitung: ca. 10 Minuten (MTD Apotheke)

Für die Applikation: ca. 5 Minuten (PD)

### **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?**

J62

### **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?**

Trastuzumab-Deruxtecan wurde Anfang 2021 zugelassen und wird erst Ende 2021 in Deutschland auf den Markt kommen. Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 wird damit nicht möglich.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 9.400 € pro Zyklus (Schätzung aus US-Kostendaten) können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments käme es dadurch zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.

Das Alternativprodukt Trastuzumab-Emtansin ist seit Jahren als NUB-Entgelt vergütet.