

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. September 2025

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

**Datopotamab Deruxtecan
(Mammakarzinom, HR+ HER2-, vorbehandelt)**

veröffentlicht am 1. September 2025

Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1203

IQWiG Bericht Nr. 2073

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Datopotamab Deruxtecan (Datroway®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd, Datroway®) ist das erste Verfahren zu diesem neuen Antikörperkonjugat. Datopotamab Deruxtecan (Datroway®) ist zugelassen zur Therapie des HR+/HER2-, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer endokrinen und einer zusätzlichen Krebstherapie, wenn der Tumor nicht resektabel und metastasiert ist. Der G-BA hat drei 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 Datopotamab Deruxtecan

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
HR+/HER2- (IHC 0)	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin / Taxane	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
HR+/HER2- (IHC 1+ oder IHC+/ISH-), ≥ 1 Vortherapie	Trastuzumab Deruxtecan	nicht belegt	-	nicht belegt	-
HR+/HER2- (IHC 1+ oder IHC+/ISH-), ≥ 2 Vortherapien	Sacituzumab Govitecan oder Trastuzumab Deruxtecan (HER2 low)	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Bildung einer zusätzlichen Subgruppe auf der Basis der Expression von HER2low ist nachvollziehbar und entspricht dem derzeitigen Stand der Versorgung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie TROPION Breast01 zum Vergleich von Dato-DXd versus Chemotherapie bei Pat. mit mindestens einer Vortherapie.
- In der Gesamtstudie und in der Subgruppe A führte Dato-DXd zur Steigerung der Ansprechrates und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Dossier fehlt die Darstellung der Folgetherapien bei Progress.
- Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden verbessert.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei Dato-DXd signifikant niedriger als unter Chemotherapie.
- Der Bericht des IQWiG übernimmt die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Verbesserung von Parametern der Lebensqualität und Verminderung der Rate unerwünschter Ereignisse führt nicht zur Berechnung eines Zusatznutzens.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält T-DXd in dieser Indikation den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Dato-DXd ist eine weitere wirksame und besser verträgliche Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom nach mindestens einer Vortherapie in der metastasierten Situation.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 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

Die Prognose des metastasierten Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahren durch die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel deutlich verbessert. Einen wesentlichen Anteil haben Antikörperkonjugate (ADC). Sie haben den Einsatz des früheren Standards der Therapie mit Zytostatika (Anthrazykline, Capecitabin, Eribulin, Taxane, Vinorelbin) in eine spätere Krankheitsphase verschoben.

Die Klasse der Antikörperkonjugate ist in sich heterogen, sowohl bestimmt durch die spezifischen Antikörper als auch durch die gekoppelten, zytotoxischen Wirksubstanzen. Auch die Zulassung der bisher verfügbaren ADC ist unterschiedlich: Einige sind an den Nachweis spezifischer Zelloberflächenmoleküle gebunden, andere sind unabhängig.

Datopotamab Deruxtecan gehört zu den ADC. Der Antikörper bindet selektiv an TROP2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2), ein u. a. auf Brustkrebs- aber auch auf Lungenkrebszellen erhöht exprimiertes Protein. TROP2 hat eine Bedeutung in Wachstum, Transformation, Regeneration und Proliferation von Zellen. Deruxtecan (DXd) gehört zur Substanzklasse der Topoisomerase-I-Inhibitoren. Es ist bereits als Wirkstoffkomponente in Trastuzumab Deruxtecan zugelassen.

Daten aus der Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2-Mammakarzinom nach Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Dato-DXd beim fortgeschrittenen/metastasierten, HR+/HER2-Mammakarzinom nach Vortherapie

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
TROPION-Breast01 [4, 5]	HR+/HER2-, metastasiert, nach 1-2 Vortherapien	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Datopotamab Deruxtecan	732	22,9 vs 36,4	4,9 vs 6,9 ⁶ 0,63 ⁷ p < 0,0001	18,3 vs 18,6 1,01 n. s.
Dossier	ICH 0 Subgruppe A	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Datopotamab Deruxtecan	118	25,5 vs 34,9	4,5 vs 7,6 ⁶ 0,61 ⁷ p = 0,0395	14,1 vs 17,5 1,05 n. s.

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;

4. Dossier und Bewertung von T-DXd

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die aufgeführten und in TROPION-Breast01 eingesetzten Zytostatika werden

auch in Deutschland eingesetzt. Hierzu gehören auch die beiden Antikörperkonjugate Trastuzumab Derux-tecan und Sacituzumab Govitecan sowie die Berücksichtigung der niedrigen Expression von HER2 als Therapie-steuerndem Biomarker.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TROPION-Breast01, eine internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HR+/HER2-, metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie. Hier wurde die ‚alte‘ Definition von HER2-Negativität benutzt.

Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe verteilte sich wie folgt:

Zytostatikum	Gesamtstudie	Dossier
Capecitabin	21,4%	25,4%
Eribulin	59,0%	61,0%
Vinorelbin	10,8%	13,6%
Gemcitabin	8,8%	

Der hohe Anteil von Eribulin lässt vermuten, dass ein großer Teil der Pat. bereits mit einer vorherigen Chemotherapie im metastasierten Stadium behandelt wurden.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Der finale Datenschnitt erfolgte am 24. Juli 2024.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimären Studienendpunkte. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Dato-DXd nicht signifikant verlängert.

Eine vollständige Aufstellung der Folgetherapie bei Progress scheint im Dossier zu fehlen.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war der zweite, koprimäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde in der Gesamtstudienpopulation und in der zulassungsrelevanten Population signifikant verlängert.

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde um etwa 50% gesteigert.

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, EORTC QLQ-BR45 und EQ-5D-FL VAS erhoben. Wir beziehen uns hier auf die Daten des Dossiers.

Im EORTC QLQ-C30-Fragebogen zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd bei den Symptomskalen zu Fatigue, Schmerz, Appetitverlust sowie Diarrhö. Im EORTC QLQ-BR45/IL116 berechnet der pU Unterschiede in der Symptomskala Arme zugunsten von Dato-DXd.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag in der Gesamtstudie bei 20,8% unter Dato-DXd und bei 44,7% im Kontrollarm.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse in TROPION Breast01 [4]

TRAE	Dato-DXd (n = 360), No. (%)		ICC (n = 351), No. (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Any TRAE	337 (93.6)	75 (20.8)	303 (86.3)	157 (44.7)
Nausea	184 (51.1)	5 (1.4)	83 (23.6)	2 (0.6)
Stomatitis	180 (50)	23 (6.4)	46 (13.1)	9 (2.6)
Alopecia	131 (36.4)	0	72 (20.5)	0
Fatigue	85 (23.6)	6 (1.7)	64 (18.2)	7 (2)
Dry eye	78 (21.7)	2 (0.6)	27 (7.7)	0
Vomiting	71 (19.7)	4 (1.1)	27 (7.7)	2 (0.6)
Constipation	65 (18.1)	0	32 (9.1)	0
Keratitis	52 (14.4)	2 (0.6)	17 (4.8)	0
Decreased appetite	50 (13.9)	3 (0.8)	41 (11.7)	2 (0.6)
Asthenia	45 (12.5)	3 (0.8)	46 (13.1)	4 (1.1)
Anemia	40 (11.1)	4 (1.1)	69 (19.7)	7 (2)
Neutropenia	39 (10.8)	4 (1.1)	149 (42.5)	108 (30.8)
AST increased	31 (8.6)	2 (0.6)	39 (11.1)	2 (0.6)
Diarrhea	27 (7.5)	0	43 (12.3)	4 (1.1)
Leukopenia	26 (7.2)	2 (0.6)	60 (17.1)	24 (6.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	7 (1.9)	0	42 (12)	7 (2)
Platelet count decreased	7 (1.9)	0	18 (5.1)	4 (1.1)
Febrile neutropenia	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Dato-DXd sind Nausea, Mukositis, Fatigue, Alopezie, Obstipation, Keratitis und Erbrechen. Im Chemotherapie-Arm ist die schwere Neutropenie besonders häufig. Die palmar-plantare Erythrodyasästhesie (Hand-Fuß-Syndrom) als Nebenwirkung von Capecitabin und die Stomatitis bei Eribulin ist für Pat. besonders belastend.

Im Dato-DXd-Arm brachen 2,5% der Pat. die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, verglichen mit 2,6% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG übernimmt die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Steigerung der Ansprechrate, auch mit Verbesserung von Parametern der Lebensqualität und Verminderung der Rate unerwünschter Ereignisse, führen in dieser HTA-Methodik nicht zur Berechnung eines Zusatznutzens.

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 Dato-DXd 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 [6].

ESMO-MCBS v1.1 Datopotamab Deruxtecan

3

6. Kombinationstherapie

Dato-DXd wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Das neue Antikörperkonjugat Datopotamab Deruxtecan (Datroway®) führt bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom nach mindestens einer Vortherapie zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität im Vergleich zu Chemotherapie. Ob dies auch im Vergleich zu Trastuzumab Deruxtecan bei Pat. mit HER2low und bei Pat. nach mehr als einer Vortherapie im Vergleich zu Sacitumumab Govitecan gilt, ist unklar.

Subgruppenbildung

Bei der Diskussion der Subgruppenbildung durch den G-BA setzt sich die Diskussion der letzten Jahre fort. Bezieht sich das der Nutzenbewertung zugrundeliegende Komparatormodell auf den Vergleich mit Medikamenten, die zum Beginn der Zulassungsstudie den Standard darstellt, oder auf die jetzt gültige Standardtherapie. Die Mehrheit der Fachgesellschaften bezieht sich auf die aktuell gültigen Leitlinien. Dem folgend ist die Festlegung des G-BA in diesem Verfahren zu Dato-DXd korrekt und nachvollziehbar.

Wirksamkeit

Dato-DXd führt zur Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. T-DXd führt in dieser Indikation bisher nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Wir haben in der Vergangenheit den Terminus ‚PFÜ plus‘ verwendet. Dahinter steht der Gedanke, dass eine rein bildgebend

oder laborchemische Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit dann patientenrelevant ist, wenn sie durch Verbesserung von Symptomen und/oder durch Reduktion von Nebenwirkungen begleitet wird. Das trifft auf Dato-DXd zu.

Nebenwirkungen

Dato-DXd ist mit deutlich weniger Nebenwirkungen als T-DXd belastet. Die Rate von unerwünschten Ereignissen im Grad ≥ 3 liegt deutlich niedriger als im Chemotherapie-Arm.

Vollständigkeit der Daten

Kritisch bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit ist anzumerken, dass im Dossier Daten zu Folgetherapien fehlen. Da solche Daten in der Primärpublikation erwähnt werden, ist das Fehlen im Dossier nicht nachvollziehbar.

Dato-DXd ist eine neue, wirksame Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2-, metastasiertem Mammakarzinom nach mindestens einer Vortherapie.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
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. Bardia A, Jhaveri K, Im SA et al.: Datopotamab Deruxtecán Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. J Clin Oncol 43:285-296, 2025. DOI: [10.1200/JCO.24.00920](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00920)
5. Royce M, Shah M, Zhang L et al.: FDA Approval Summary: Datopotamab deruxtecán-dlnk for treatment of patients with unresectable or metastatic, HR-positive, HER2-negative breast cancer. Clin Cancer Res. Aug 27, 2025. [10.1158/1078-0432.CCR-25-1388](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-1388)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habbel (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.