

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. November 2022

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

**Trastuzumab Deruxtecan
(Mammakarzinom, HER2 positiv, 1 Vortherapie)**

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836

IQWiG Bericht Nr. 1450

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 ein weiteres Verfahren zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms und das erste Verfahren zu diesem Antikörper-Drug-Konjugat. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen zur Monotherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. 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	Weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Trastuzumab Emtasin	beträchtlich	Hinweis	<65 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt
				≥65 Jahre	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Standard bei Pat., die für eine gezielte Therapie mit PARP- oder Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie DESTINY-Breast03 zum Vergleich von Trastuzumab Deruxtecan vs Trastuzumab Emtansin.
- Trastuzumab Deruxtecan führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag unter Trastuzumab Deruxtecan etwas höher als unter Trastuzumab Emtansin. Besonders zu beachten sind das erhöhte Risiko für eine Neutropenie, Übelkeit und Erbrechen sowie das mögliche Auftreten einer Pneumonitis.
- Im IQWiG-Bericht wird eine Subgruppenbildung aufgrund des Alters vorgeschlagen. Für Pat. im Alter ≥65 Jahre sei der Zusatznutzen nicht belegt. Dieser Vorschlag ist aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen in dieser Altersgruppe (n=15) nicht gut begründet. Darüber hinaus sind die Unterschiede in der Ansprechrate und beim progressionsfreien Überleben zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan nicht unterschiedlich zwischen jüngeren und älteren Pat.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Aufgrund der Daten von DESTINY-Breast 03 löst Trastuzumab Deruxtecan den bisherigen Standard Trastuzumab Emtansin als neuen Standard in dieser Indikation ab.

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 Patientin [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Pat. haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5].

Nach Vorbehandlung in der metastasierten Situation mit Trastuzumab und einem Taxan wird nachfolgend der Einsatz von Trastuzumab Emtansin empfohlen [6].

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 und einem Topoisomerase-Inhibitor. In der einarmigen Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 führte Trastuzumab Deruxtecan in der Erstpublikation zu einer Remissionsrate von 60,9% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 16,4 Monaten [7].

Aktuelle Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie zur systemischen Therapie beim HER2+ Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

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

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Cortes, 2022 [8], Dossier	HER2+, 1 Vortherapie	Trastuzumab Emtansin	Trastuzumab Deruxtecan	524	34,2 vs 79,7 ⁶ p < 0,001	6,8 vs n.e. 0,28 ⁷ p < 0,000001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,55 p = 0,007

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 **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

Trastuzumab Deruxtecan war bereits im Januar 2021 auf der Basis einer Phase-II-Studie für die EU zugelassen worden.

4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast03, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich versus Trastuzumab Emtansin. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 21. Mai 2021.

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. Zum ersten Datenschnitt war der Median der Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag unter Trastuzumab Deruxtecan bei **80,8%** vs **73,7%** unter Trastuzumab Emtansin.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigte eine signifikante Verlängerung (**6,8** vs **Median nicht erreicht**). Der Unterschied war statistisch signifikant (HR 0,28; p < 0,000001). Die Remissionsrate liegt im Trastuzumab Deruxtecan-Arm ebenfalls signifikant höher als in der Kontrolle (**34,2** vs **79,7**).

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

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels des validierten Fragebogens EQ-5D VAS erfasst. Hier zeigte sich ein Trend bei der erstmaligen Verschlechterung zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan (HR 0,7549; p = 0,0608). Einzelne Symptome des Patient-Reported Outcome wurden mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich bei Übelkeit / Erbrechen sowie bei Appetitlosigkeit signifikante Unterschiede zuungunsten von Trastuzumab Deruxtecan.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit 45,1% im Trastuzumab Deruxtecan-Arm etwas höher als im Trastuzumab Emtansin-Arm mit 39,8%. Schwere Nebenwirkungen, die unter Trastuzumab Deruxtecan häufiger und bei >5% der Patientinnen auftraten, waren Neutropenie (19,1%), Thrombozytopenie (7,0%), Übelkeit und Erbrechen (8,2%) sowie Fatigue (5,1%). Eine Nebenwirkung, die besonderer Aufmerksamkeit bedarf, ist die Pneumonitis. Sie trat unter Trastuzumab Deruxtecan in der Zulassungsstudie bei 27 Patientinnen auf (10,5%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag mit 13,6% im Trastuzumab Deruxtecan-Arm höher als unter Trastuzumab Emtansin mit 7,3%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG schlägt eine Subpopulation aufgrund des Alters vor und sieht keinen Zusatznutzen für Pat.in der höheren Altersgruppe ≥ 65 Jahre.

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 [9].

ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Pat. mit metastasiertem, HER2+ Mammakarzinom wurden in den letzten Jahren mehrere neue Arzneimittel zugelassen. Ein wichtiger Schritt war die Zulassung von Trastuzumab Emtansin. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein signifikanter Vorteil dieses Antikörper-Konjugates gegenüber Lapatinib/Capecitabin [6]. Diese Entwicklung wird mit einem weiteren Antikörper-Konjugat fortgeführt. Trastuzumab wurde jetzt mit einem Topoisomerase-Inhibitor gekoppelt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Hier zeigte sich ein sehr deutlicher Effekt zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan mit einer Hazard Ratio von 0,28. Auch die Ansprechrate wurde mehr als verdoppelt.

Ein positiver Effekt zeigte sich ebenfalls bei der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings waren bei 524 Patientinnen beim Datenschnitt (erfreulicherweise) erst 88 Ereignisse aufgetreten. Deshalb sollten diese Daten vorsichtig interpretiert werden.

Subgruppenbildung

Im IQWiG-Bericht wird eine Subgruppenbildung auf der Basis des präspezifizierten Parameters ≥ 65 Jahre vorgeschlagen. Dieser Vorschlag ist kritisch zu sehen:

- Die Gruppe der älteren Studienteilnehmerinnen ≥ 65 Jahre war klein und umfasste nur 106 Patientinnen (20,2%).
- In dieser Subgruppe waren die Unterschiede zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan sowohl in der Ansprechrate als auch beim progressionsfreien Überleben genauso ausgeprägt wie bei den jüngeren Patientinnen.
- Es gibt beim Mammakarzinom keine biologische Rationale für einen Altersschnitt bei 65 Jahren, anders als z. B. bei der Differenzierung zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate war in den beiden Studienarm etwa gleich, tendenziell etwas höher unter Trastuzumab Deruxtecan. Wichtig in der Betreuung der Pat. ist die obligate, intensive, antiemetische Prophylaxe. Ebenso wichtig ist die Observation der spezifischen Nebenwirkung der Pneumonitis. Diese Nebenwirkung kann die Lebensqualität der Patientinnen deutlich beeinträchtigen.

Trastuzumab Deruxtecan löst Trastuzumab Emtansin als bisherigen Standard in der Therapie von Pat. mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs ab, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

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 Juni 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 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367:1783–1791, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124)
7. 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)
8. 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)
9. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-342-1>

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.