

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

22. November 2022

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

**Trastuzumab Deruxtecan  
(Mammakarzinom, HER2 positiv, nach  $\geq 2$  Vortherapien)**

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-837

**IQWiG Bericht Nr. 1445**

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 Behandlung von Patientinnen und Pat. mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen 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	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: - Lapatinib + Capecitabin - Trastuzumab + Lapatinib - Trastuzumab + Capecitabin	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

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 Empfehlungen der Fachgesellschaften ist allerdings deutlich breiter als die vom G-BA aufgezeigten Kombinationen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 zum Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan bei intensiv vorbehandelten Pat.
- Trastuzumab Deruxtecan führte zu einer Remissionsrate von 62%, zu einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 19,2 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 29,1 Monaten. Im indirekten Vergleich ist vor allem die progressionsfreie Überlebenszeit länger als bei anderen Therapieoptionen.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 63,0%. Besonders zu beachten ist das erhöhte Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis).
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan in dieser Indikation den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Trastuzumab Deruxtecan ist eine wertvolle, neue Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach  $\geq 2$  systemischen Anti-Her2-Therapien. Mittelfristig wird Trastuzumab Deruxtecan vor allem in einer früheren Therapielinie eingesetzt werden.

## 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 verbessert durch den weiteren Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5].

Nach Vorbehandlung in der metastasierten Situation für Pat., die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, liegen in den deutschen und internationalen Leitlinien keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor. Gründe sind zum einen die Heterogenität des Patientenkollektivs, zum anderen das Fehlen direkt vergleichender Studien zwischen den wirksamen Therapiealternativen. In der Versorgung wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe Arztes empfohlen. Diese kann enthalten:

- Trastuzumab + Capecitabin [6] oder
- Lapatinib + Capecitabin [7, 8] oder
- Lapatinib + Trastuzumab (Hormonrezeptor-negativ) [9, 10] oder
- Lapatinib + Vinorelbin [11] oder
- Trastuzumab + Vinorelbin [12] oder
- Trastuzumab + weitere Zytostatika [13 - 17]
- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin [18]

Weitere Optionen sind, falls vorher noch nicht eingesetzt: Trastuzumab Emtansin, Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel, Trastuzumab + Aromatasehemmer.

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.

Daten aus der Phase-II-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Mammakarzinom und mindestens 2 Vortherapien sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2+ Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup>	ÜLZ <sup>5</sup>
Modi et al., 2020 [19], Dossier	HER2+, ≥2 Vortherapien	-	Trastuzumab Deruxtecan	184	62,0 <sup>6</sup>	19,4	29,1

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

Trastuzumab Deruxtecan war bereits im Januar 2021 auf der Basis dieser 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 grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Das Spektrum der möglichen Therapieoptionen ist allerdings breiter als in der Vorgabe des G-BA dargestellt.

##### **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast01, eine internationale, multizentrische Phase-II-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Mammakarzinom und mindestens 2 Vortherapien - Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [19].

Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 26. März 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 letzten Datenschnitt betrug der Median der Gesamtüberlebenszeit 29,1 Monate.

###### **4. 3. 2. Morbidität**

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

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag bei 62%.

Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer, sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 19,4 Monaten.

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

Auswertbare Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome liegen nicht vor.

###### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad  $\geq 3$  lag bei 63,0%, im Grad 5 bei 5,3%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie, Anämie, Übelkeit und Fatigue. Eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis) trat bei 15,8% der Pat. auf.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aus methodischen Gründen wird keine ausführliche Bewertung durchgeführt.

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 [21].

ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 2

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Pat. mit metastasiertem, HER2+ Mammakarzinom wurden in den letzten Jahren mehrere neue Arzneimittel zugelassen. Dazu gehören auch Antikörperkonjugate. Ein wichtiger Schritt war die Zulassung von Trastuzumab Emtansin. 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:

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da es sich bei DESTINY-Breast01 um eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, liegen keine direkt vergleichenden Daten vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt zusätzlich Daten indirekter Vergleiche mit den Daten randomisierte Studien anderer Arzneimittel, die in dieser Indikation zugelassen sind. Das betrifft:

- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin
- Trastuzumab Emtansin (T-DM1)
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin
- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib

Insbesondere beim progressionsfreien Überleben zeigen sich deutliche Vorteile zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan.

### Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate in DESTINY-Breast01 lag höher als im Verum-Arm von DESTINY-Breast03. Hier spiegelt sich möglicherweise das etwas höhere, mittlere Alter (56 Jahre) und das fortgeschrittene Krankheitsstadium wider. Insbesondere ist auch in dieser Indikation die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung zu beachten.

Trastuzumab Deruxtecan ist eine wertvolle, neue Therapieoptionen bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom nach  $\geq 2$  systemischen Anti-Her2-Therapien. Mittelfristig wird Trastuzumab Deruxtecan vor allem in einer früheren Therapielinie eingesetzt werden [20].

## 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](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.: 4<sup>th</sup> 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. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al.: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 33:1564–1573, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.1794](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1794)
7. Madden R, Kosari S, Peterson GM et al.: Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. Int J Clin Pharmacol Ther 56:72-80, 2018. DOI: [10.5414/CP203123](https://doi.org/10.5414/CP203123)
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355:2733–2743, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa064320](https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320)
9. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 28:1124–1130, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2008.21.4437](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437)
10. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol 30:2585–2592, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.6725](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725)
11. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B et al.: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. Breast 24:769–773, 2015. DOI: [10.1016/j.breast.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.08.005)
12. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al.: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 21:2889–2895, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.02.018](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.018)
13. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24:2786–2792, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1764)
14. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 29:264–271, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.8213](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213)
15. Baselga J, Manikhas A, Cortes J et al.: Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 25:592–598, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt543](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt543)

16. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A et al.: Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. Tumori:300891619887225, 2019. DOI: [10.1177/0300891619887225](https://doi.org/10.1177/0300891619887225)
17. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H et al.: Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. Anticancer Res 38:4073–4081, 2018. DOI: [10.21873/anticancer.12697](https://doi.org/10.21873/anticancer.12697)
18. Murthy RK, Loi S, Okines A et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 382:597-609, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609)
19. 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)
20. 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)
21. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-164-1>

#### 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.*