

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. August 2025

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

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

veröffentlicht am 1. August 2025

Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1190

IQWiG Bericht Nr. 2059

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. 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 Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) ist eine Erweiterung der bisherigen Verfahren zur Therapie des HER2+ Mammakarzinoms, jetzt auch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom. Brustkrebs. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. 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
-	Doxorubicin <i>oder</i> Doxorubicin liposomal <i>oder</i> Epirubicin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel	gering	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie mit Begrenzung auf Anthrazykline und Taxane entspricht nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der Versorgung. Es fehlt insbesondere das häufig eingesetzte Capecitabin. Ebenfalls eingesetzt wird nab-Paclitaxel, ist aber in dieser Indikation nicht zugelassen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-III-Studie DESTINY-Breast06 zum Vergleich von T-DXd versus Chemotherapie bei endokrin vorbehandelten Pat.
- T-DXd führte zur Steigerung der Ansprechrates auf fast das Doppelte und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, bislang nicht der Gesamtüberlebenszeit. Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden verbessert. Unterschiede sind durch den Einfluss von T-DXd auf die Krankheitssymptomatik und durch das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum bedingt.
- Unter Therapie mit T-DXd lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei 52,8%, die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 14,3%. Besonders zu beachten ist das erhöhte Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis).
- Der IQWiG-Bericht fokussiert auf die kleine Subpopulation von Pat. mit Paclitaxel als ZVT.
- 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)).

T-DXd ist jetzt auch eine wirksame Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-low und -ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben.

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

Das HER2-low und HER2-ultralow Mammakarzinom wurde bisher nicht als distinkte Tumorentität verstanden. Definiert wird die „low“ Expression in dieser Studie durch IHC 1+ oder IHC 2+/*ISH*- bzw. bei „ultralow“ durch IHC0 mit Membranfärbung. Die Mammakarzinome nach dieser Definition sind überwiegend HR+. Wenn keine weiteren, Therapie-steuernden biologischen Marker für eine gezielte Behandlung vorliegen, erfolgt in der Regel eine Chemotherapie. Optionen sind

- Capecitabin
- Taxane
 - o Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel
- Anthrazykline
 - o Doxorubicin, liposomales Doxorubicin
- Vinorelbin

Entscheidend für die Wahl der Arzneimittel sind Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation und Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch.

T-DXd gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. T-DXd 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], dann auch beim HER2-low Mammakarzinom [6].

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

Tabelle 2: Systemische Therapie mit T-DXd beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2-low und -ultralow Mammakarzinom nach endokriner Vortherapie

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
DESTINY-Breast06 [7], Dossier	metastasiert, HR+, HER2-low, -ultralow, nach endokriner Vortherapie	Capecitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	866	36,7 vs 61,5 p < 0,0001	8,1 vs 13,2 ⁶ 0,6376 ⁷ p < 0,0001	27,4 vs 28,9 0,8142 p = 0,06

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 folgt nur teilweise den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die Beschränkung der ZVT auf Paclitaxel entspricht nicht der Versorgung. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese umfasst auch nab-Paclitaxel und Capecitabin.

Bei der ZVT ist insbesondere zu berücksichtigen, dass in die Zulassungsstudie auch Pat. nach (neo-)adjuvanter Chemotherapie eingeschlossen wurden, konkret

- Vortherapie mit Taxanen 41,1%
- Vortherapie mit Anthrazyklinen 46,5%

Dies muss in der Wahl der Chemotherapie berücksichtigt werden. Insbesondere fehlt in ZVT das häufig eingesetzte Capecitabin, siehe Kapitel 4.2.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast06, eine internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

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

Capecitabin	59,8%
Nab-Paclitaxel	24,4%
Paclitaxel	15,8%

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7, 8].

Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 18. März 2024. Die Studie ist nicht abgeschlossen.

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 T-DXd nicht signifikant verlängert (Median 1,5 Monate, HR 0,8142).

Die Rate an Pat. mit Zytostatika in der Folgetherapie ist in den beiden Studienarmen etwa gleich (83,1 vs 79,0 %). Die Verteilung der eingesetzten Zytostatika ist unterschiedlich.

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 5,1 Monate; HR 0,64).

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde fast verdoppelt.

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 publizierten Daten [8].

Im EORTC QLQ-C30-Fragebogen waren die mittleren Scores in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. T-DXd war mit weniger Schmerzen und weniger Haut-/Schleimhautsymptomen verbunden, jedoch mit mehr Übelkeit/Erbrechen, Appetitlosigkeit und Obstipation. T-DXd reduzierte das Risiko einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der körperlichen, der Rollen- und der emotionalen Funktionsfähigkeit, von Schmerzen und von Müdigkeit, erhöhte jedoch das Risiko einer Verschlechterung der gastrointestinalen Symptome.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag in der Gesamtstudie bei 52,8% unter T-DXd und bei 44,4% im Kontrollarm. Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen unter T-DXd waren Neutropenie (20,7%) und Anämie (5,8%). Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm waren Neutropenie und Hand-Fuß-Syndrom.

Im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm brachen 14,3% der Pat. die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, verglichen mit 9,4% im Kontrollarm.

Eine Pneumonitis wurde bei 11,3% der Pat. im T-DXd-Arm diagnostiziert, bei 0,7% im Grad 3 und bei 0,7% im Grad 5.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er übernimmt ausschließlich die vom G-BA festgelegte ZVT und fokussiert auf deren Analyse.

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 T-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 [9].

ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 3

6. Kombinationstherapie

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

7. Diskussion

Für Pat. mit metastasiertem, HER2-low und -ultralow Mammakarzinom nach endokriner Therapie gab es bisher keinen eigenen Therapiestandard. Das Patientenkollektiv von DESTINY Breast06 ist heterogen. Die Altersspanne reicht von 28 – 87 Jahre, etwa zwei Drittel der Pat. war mit Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten Situation vorbehandelt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Kontrollarm mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Auswahl zwischen Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ist nachvollziehbar und entspricht auch deutschen Versorgungsrealität. Dies sollte auch in der frühen Nutzenbewertung nachvollzogen werden.

Wirksamkeit

T-DXd führt zur Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. T-DXd führt in dieser Indikation bisher nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Hier ist zusätzlich anzumerken, dass ‚nur‘ 23,5% der Pat. im Kontrollarm als Folgetherapie eine Behandlung mit T-DXd erhielten. Eine Steigerung dieser Rate kann den geringen Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit vollständig nivellieren.

Subgruppenbildung

Im früheren Verfahren zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-low Mammakarzinom hat der IQWiG-Bericht eine Subgruppenbildung aufgrund des Merkmals ‚viszerale Metastasen‘ gefordert. Auf diese Subgruppenbildung wurde hier – biologisch und klinisch korrekt - verzichtet.

Nebenwirkungen

DESTINY-Breast06 bestätigt die hohe Nebenwirkungsrate von T-DXd. Die Rate von unerwünschten Ereignissen im Grad ≥ 3 liegt exakt auf demselben Niveau von DESTINY-Breast04. Klinisch besonders relevant ist die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung. Dies erfordert ein engmaschiges klinisches Monitoring.

T-DXd ist eine neue, wirksame Therapieoption jetzt auch bei Pat. mit metastasiertem HER2-low und -ultralow Mammakarzinom nach endokriner Therapie.

8. 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. Bardia A, Hu X, Dent R et al.: Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 391:2110-2122, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2407086](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086)

8. Hu X, Curigliano G, Yonemori K et al.: Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial. ESMO Open 10:105082, 2025. DOI: [10.1016/j.esmoop.2025.105082](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105082)
9. [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.