

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2023

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Deruxtecan – T-DXd (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2 positiv)

veröffentlicht am 2. Mai 2023

Vorgangsnummer 2023-02-01-D-901

IQWiG Bericht Nr. 1546

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecán (Enhertu®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Magenkarzinoms. T-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecán

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
1 vorherige Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Docetaxel • Paclitaxel • Paclitaxel + Ramucirumab 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
≥2 vorherige Therapien	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Trifluridin / Tipiracil 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen.
- Kritisch in diesem Verfahren ist die Definition der Anzahl vorheriger Therapien. Wir schlagen vor, die numerische Aufzählung von Vortherapien durch inhaltliche Vorgaben zu ersetzen und empfehlen den Einsatz von T-DXd bei Progress/Refraktärität nach Vortherapie mit Fluoropyrimidin, Platinderivat und Trastuzumab.
- Gleichzeitig empfehlen wir die Bestätigung der HER2-Positivität vor Einsatz von T-DXd.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 und der einarmigen Phase-II-Studie DESTINY-Gastric02.
- In DESTINY-Gastric01 führte T-DXd gegenüber einer Monotherapie zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. In DESTINY-Gastric02 führte T-DXd zu exakt denselben Ergebnissen.
- Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd in DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität sowie Nausea und Eme-sis. Besonders zu beachten ist das Auftreten von einer potentiell fulminant verlaufenden, interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält T-DXd den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

T-DXd ist eine wertvolle, neue Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Vortherapie mit Platinderivat, Fluoropyrimidin und Trastuzumab.

2. Einleitung

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

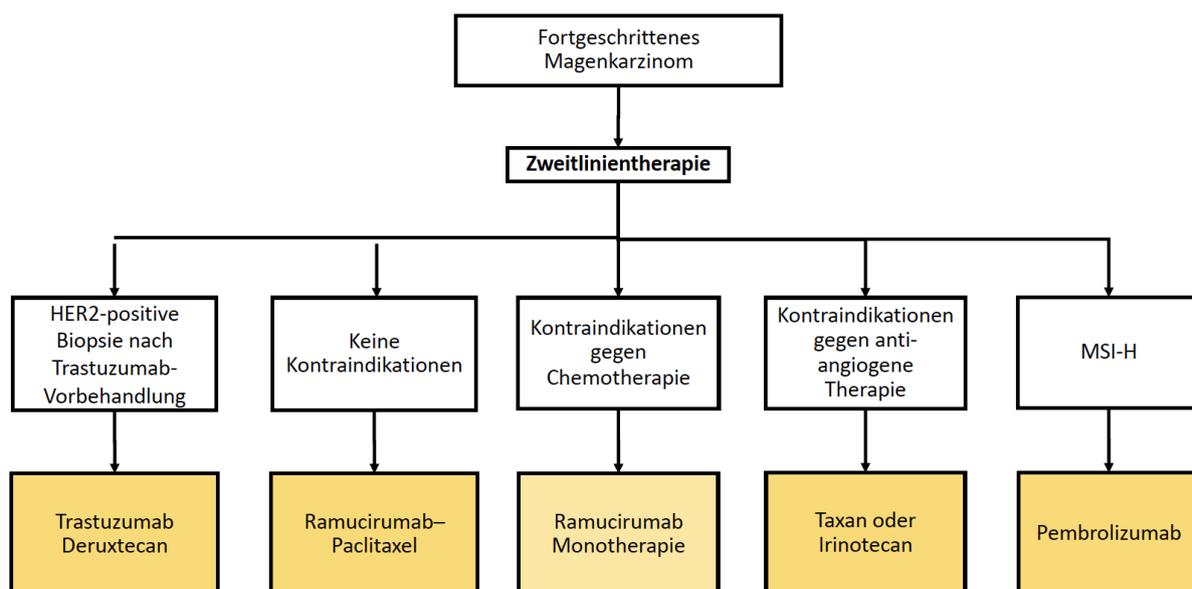
In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2-Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

3. Stand des Wissens

HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] HER2/CEP17 Ratio ≥ 2.0 . Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [4, 5]. Trastuzumab soll zur Chemotherapie bei Pat. mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [1-3]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrate und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie versus Chemotherapie alleine zeigte [6].

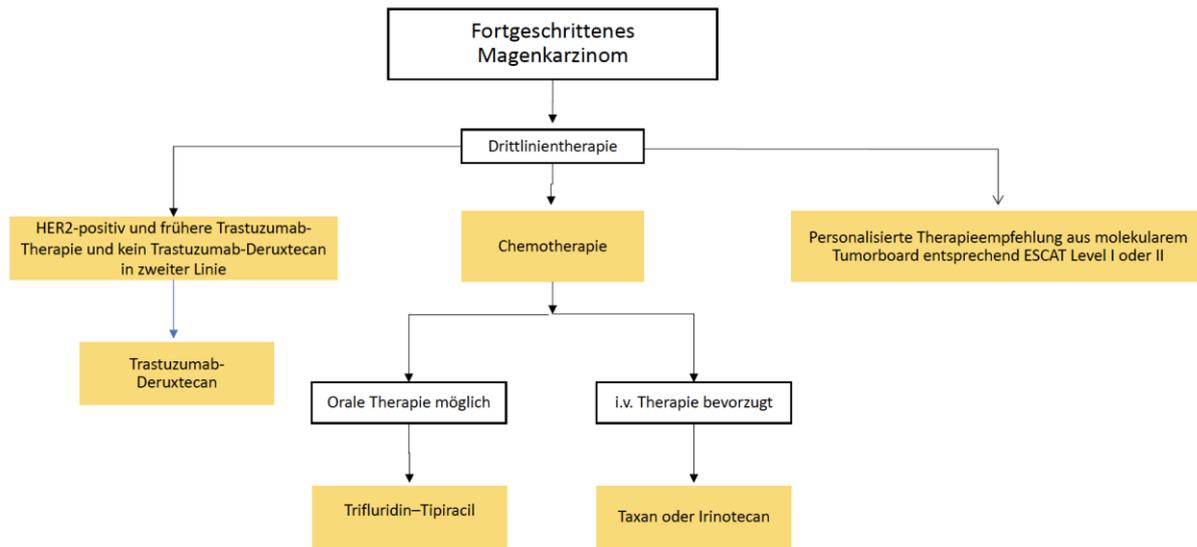
Abbildung 2 zeigt den Algorithmus für die Zweitlinientherapie für Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, Abbildung 3 für die Drittlinientherapie. Diese Algorithmen stellen eine Orientierungshilfe dar. In der Praxis ist eine einfache Zuordnung zur Zweitlinien oder Drittlinientherapie in Anbetracht einer stattgefundenen perioperativen Therapie oft schwierig. Die Wahl der patientenindividuellen Folgetherapie richtet sich unter anderem nach Remissionsdruck, Ansprechdauer auf die vorangegangene Therapie, verbliebener Toxizität (Polyneuropathie) und Allgemeinzustand.

Abbildung 1: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]



Legende: ¹ Da viele Tumoren ihre HER2-Überexpression nach Trastuzumab-Versagen verlieren, ist eine erneute Überprüfung des aktuellen HER2-Status anhand einer frischen Biopsie vor T-DXd-Therapie in der Zweitlinie zu empfehlen

Abbildung 2: Drittlinietherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]



Legende: Gemäß der Destiny Gastric 01-Studie ist bei T-DXd-Therapie in der Drittlinie eine erneute Überprüfung des HER2-Status nicht zwingend notwendig

T-DXd gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Die Spezifität dieser Substanzklasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. T-DXd besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und zytotoxischen Wirkstoff Deruxtecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor. Daten aus Studien zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mindestens 1 Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach systemischer Vortherapie

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
DESTINY-Gastric01 [7], Dossier	fortgeschritten, ≥2 Vortherapien Japan / Korea	Irinotecan oder Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	188	12,5 vs 42,0 ⁶ p = 0,0001	3,5 vs 5,6 0,47 ⁷ p = 0,0003	8,9 vs 12,5 0,60 p = 0,0051
DESTINY-Gastric02 [8]	fortgeschritten, ≥1 Vortherapie US / EU		Trastuzumab Deruxtecan	79	41,8	5,6	12,8

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von T-DXd

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Dies umfasst

- nach einer systemischen Vortherapie
 - Irinotecan
 - Docetaxel
 - Paclitaxel
 - Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.
- nach ≥ 2 systemischen Vortherapien
 - Trifluridin/Tipiracil

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01, in die Pat. nach mindestens 2 Vortherapien einschl. Trastuzumab eingeschlossen wurden. Sie rekrutierte in Japan und Korea. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Trastuzumab-Deruxtecan-Arms. Die Aufteilung der Vergleichstherapie bei den 62 Pat. war:

Irinotecan	n = 55
Paclitaxel	n = 7

Datenschnitt war der 3. Juni 2020.

Ebenfalls liegen aktuell die Daten der nicht-randomisierten Phase-II-Studie DESTINY-Gastric02 vor, die vor allem die kaukasische Bevölkerung in den USA und der EU rekrutierte [8]. Datenschnitt war der 8. November 2021. Hier wurden Pat. nach mindestens einer systemischen Vortherapie aufgenommen, darunter Trastuzumab, bei denen eine zentrale Bestätigung der HER2-Positivität vor Einsatz von T-DXd vorlag,

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von DESTINY-Gastric01 und 02. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in DESTINY-Gastric01 durch T-DXd gegenüber einer Monotherapie signifikant verlängert mit einer Hazard Ratio von 0,60, die mediane Überlebenszeit war 3,6 Monate länger (8,9 im Kontrollarm vs. 12,5 Monate mit T-DXd).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit war in DESTINY-Gastric02 mit 12,8 Monaten fast identisch.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der beiden DESTINY-Gastric-Studien. In DESTINY-Gastric01 wurde die bestätigte Ansprechrate von 12,5% im Kontrollarm auf 42,0% im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm verbessert. In DESTINY-Gastric02 lag die Ansprechrate bei 41,8%.

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt der DESTINY-Gastric-Studien. Hier führte Trastuzumab-Deruxtecan zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,47 und einer medianen Verlängerung um 2,1 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben war in den beiden Studien mit 5,6 Monaten identisch.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden in DESTINY-Gastric01 mittels der validierten Fragebögen FACT-Ga und EQ-5D-5L VAS erhoben. Hierbei zeigten sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aller Subdomänen des FACT-Ga keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

In DESTINY-Gastric02 wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mit denselben Instrumenten erfasst, sind aber aufgrund des Studiendesigns nur im intraindividuellen Vergleich gegenüber Baseline auswertbar.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lag in DESTINY-Gastric01 mit **85,6** vs **56,5%** höher für T-DXd als für den Vergleichsarm. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]

Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 20% of the Patients Treated with Trastuzumab Deruxtecan.*						
Preferred Term	Trastuzumab Deruxtecan (N=125)			Physician's Choice of Chemotherapy (N=62)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Nausea	79 (63)	6 (5)	0	29 (47)	1 (2)	0
Neutrophil count decreased†	79 (63)	48 (38)	16 (13)	22 (35)	10 (16)	5 (8)
Decreased appetite	75 (60)	21 (17)	0	28 (45)	8 (13)	0
Anemia‡	72 (58)	47 (38)	0	19 (31)	13 (21)	1 (2)
Platelet count decreased§	49 (39)	12 (10)	2 (2)	4 (6)	1 (2)	1 (2)
White-cell count decreased¶	47 (38)	26 (21)	0	22 (35)	5 (8)	2 (3)
Malaise	43 (34)	1 (1)	0	10 (16)	0	0
Diarrhea	40 (32)	3 (2)	0	20 (32)	1 (2)	0
Vomiting	33 (26)	0	0	5 (8)	0	0
Constipation	30 (24)	0	0	14 (23)	0	0
Pyrexia	30 (24)	0	0	10 (16)	0	0
Alopecia	28 (22)	0	0	9 (15)	0	0
Fatigue	27 (22)	9 (7)	0	15 (24)	2 (3)	0
Lymphocyte count decreased	27 (22)	8 (6)	6 (5)	2 (3)	0	1 (2)

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG befasst sich vor allem mit der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende Aus- und Bewertung der Daten des Dossiers erfolgt nicht.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung 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: 4

6. **Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Daten des Dossiers auf der Basis von DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 zeigen eine hohe Wirksamkeit der Monotherapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und des gaströsophagealen Übergangs, bei denen die Bestätigung der HER2-Positivität vorlag. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

HER-2-Positivität

Unter einer systemischen Therapie mit Trastuzumab kommt es beim Adenokarzinom des Magens bei bis zu 30% der Pat. zu einem Verlust der HER-2-Überexpression [10]. Entsprechend wird zu Recht empfohlen, den HER2-Status vor Therapie mit T-DXd zu überprüfen.

T-DXd nach >1 Vortherapie

Die randomisierte Studie DESTINY-Gastric01 wurde ausschließlich in Japan und Korea durchgeführt. Es ist nicht völlig ausgeschlossen, dass die Ethnie einen Einfluss auf Behandlungsergebnisse nimmt. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren ≥ 2 Vortherapien. Deshalb sind die Daten der Studie DESTINY-Gastric02, die ausschließlich in einer nicht-asiatischen Patientenpopulation (US und EU) gewonnen wurden, von hoher Relevanz für die Übertragbarkeit auf den deutschen/europäischen Versorgungskontext. Diese ist gegeben.

Schwieriger ist die Frage nach der Definition der „Therapielinien“. Wir kommen zunehmend von der Terminologie „Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie“ weg, statt dessen definieren wir Refraktärität nach der Art der Vortherapie. Standard bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen HER2+ Adenokarzinoms des Magens ist eine Kombination aus

- Fluoropyrimidin
- Platinderivat
- Trastuzumab.

Aktuell empfehlen wir bei Progress oder Refraktärität nach dieser Dreifachkombination den Einsatz von T-DXd [2]. Das entspricht auch der EU-Zulassung. Daten einer randomisierten Studie im europäischen Versorgungskontext liegen allerdings noch nicht vor.

T-DXd nach >2 Vortherapien

Hier treffen dieselben Überlegungen wie im vorangehenden Kapitel zu. Daten zum direkten Vergleich von T-DXd mit Trifluridin/Tipiracil liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich ist die mediane Überlebensdauer unter T-DXd mit 12-13 Monaten klinisch bedeutsam mehr als doppelt so lang wie unter Trifluridin/Tipiracil mit 5-6 Monaten.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den bisherigen Erfahrungen beim HER2+ und beim HER2-low Mammakarzinom. Die Nebenwirkungen werden vor allem durch den Topoisomerase-Inhibitoren verursacht, im Vordergrund steht die Neutropenie sowie Übelkeit und Erbrechen. Auch in dieser Indikation ist die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung zu beachten, was frühzeitig erkannt und behandelt werden kann.

T-DXd ist eine wertvolle, neue Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Vortherapie mit Platinderivat, Fluorpyrimidin und Trastuzumab.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, August 2019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guide-line/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004)
4. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M et al. : HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. J Cancer Res Clin Oncol 143:835-841, 2017. DOI: [10.1007/s00432-017-2374-x](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2374-x)
5. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. J Clin Oncol 39:1468-1478, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.02761](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02761)
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376:687-697, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
7. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020;382:2419-2430. DOI: [10.1056/NEJMoa2004413](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413)
8. Ku GY, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol 2022;33 (suppl7): S555-S580. DOI: [10.1016/annonc/annonc1065](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1065); [ESMO Congress | OncologyPRO](https://www.esmo.org/abstracts/2022/ESMO-Congress-OncologyPRO)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/abstracts/2022/ESMO-MCBS-Scorecards)
10. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). J Clin Oncol 2020;38:1919-1927. DOI:[10.1200/JCO.19.03077](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Salah Al-Batran (Krankenhaus Nordwest, Frankfurt), Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig),

Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Michael Stahl (Evangelische Huysenstiftung, Kliniken Essen-Mitte, Essen) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Klinikum im Friedrichshain, Berlin), erarbeitet.