



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

28. März 2024

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

Trastuzumab Deruxtecan (NSCLC)

veröffentlicht am 1. März 2024

Vorgangsnummer 2023-12-01-D-990

IQWiG Bericht Nr. 1727

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. Ereignisfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Remissionsrate
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses weitere Verfahren zum Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan in der gezielten Anti-HER2-gerichteten Therapie betrifft Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platin-basierenden Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Vorherige Chemotherapie ohne Immuntherapie	- Docetaxel - Pemetrexed - Nivolumab - Pembrolizumab - Atezolizumab - Docetaxel + Nintedanib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
Vorherige Chemotherapie mit Immuntherapie	- Docetaxel - Docetaxel + Nintedanib - Docetaxel + Ramucirumab - Pemetrexed - Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das HER2mut NSCLC ist eine seltene Indikation. Es tritt häufiger bei Frauen, Nichtraucherstatus und im jüngeren Lebensalter auf. Die Rate von cerebralen Metastasen ist erhöht.
- Basis dieser frühen Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist DESTINY Lung02, eine Studie mit 152 Pat. und Randomisierung zwischen zwei verschiedenen Dosierungen des Wirkstoffs. Hintergrund der Evaluation einer niedrigeren Dosierung von 5,4 mg/kg KG war die hohe Rate interstitieller Lungenerkrankungen in der früheren Studie DESTINY Lung01.
- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Formal ist auch Docetaxel + Ramucirumab für die erste Teilpopulation zugelassen.
- T-DXd 5,4 mg/kg KG führte zu einer Ansprechrate von 49%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,5 Monaten. Im indirekten Vergleich sind die Ergebnisse den Daten aus dem deutschen nNGM-Register zur Immun- oder Immunchemotherapie überlegen.
- Die Rate interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) wurde durch die niedrigere Dosierung signifikant reduziert (12,9% vs 28,0%) und die ILD-assoziierte Mortalität gesenkt.
- 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)).
- T-DXd wird als Monotherapie eingesetzt.

In dieser seltenen Entität von Pat. mit HER2mut NSCLC ist Trastuzumab Deruxtecan eine wirksame und in der jetzt zugelassenen Dosierung ausreichend gut verträgliche Therapie. Es ist die einzige, molekular gezielte Therapieoption für diese Patientengruppe. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels direkt vergleichender Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine biologisch sehr heterogene Erkrankung. Mehr als 50% der Pat. werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatierten Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

3. Stand des Wissens

HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 2-4% der NSCLC mutiert und bei 30% überexprimiert. Zugrunde liegen genetische Aberrationen wie Mutationen und Amplifikationen, oder eine Überexpression des Proteins. Sie werden gehäuft bei Frauen, Nicht-Rauchern und jüngeren Pat. nachgewiesen, und haben ein höheres Risiko für das Auftreten cerebraler Metastasen [3-6]. Vor der Verfügbarkeit neuerer Therapien war die Prognose ungünstig. Retrospektive Daten deuten auf die Wirksamkeit einer Immunchemotherapie in diesem Patientenkollektiv hin [7]. Studien mit TKI wie Osimertinib oder Afatinib haben nicht zu Zulassungen geführt [8].

Die Strategien zur gezielten Anti-HER2-Therapie wurden beim Mammakarzinom entwickelt. Sie begannen mit Antikörper-basierte Optionen wie der Monotherapie mit Trastuzumab, der Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab, der doppelten Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab sowie dem Einsatz der Antikörperkonjugate Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab Deruxtecan.

Ein alternativer Wirkmechanismus ist die gezielte Blockade der HER2-Signalübertragungswege mit TKI wie Lapatinib, Neratinib und Tucatinib – alle zugelassen in Mono- oder Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom.

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 dem zytotoxischen Wirkstoff Deruxtecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor. Die Daten aus der ersten Phase-II-Studie zu T-DXd beim HER2mut NSCLC hatten nicht zur Zulassung geführt [9]. Daten aus der aktuellen Zulassungsstudie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2mut NSCLC und mindestens einer Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem HER2mut NSCLC nach systemischer Vortherapie

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴
DESTINY Lung02 [10], Dossier	fortgeschritten, ≥ 1 systemische Vortherapie	-	Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG	102	49,0 ⁵	9,9	19,5

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ **Ergebnis für neue Therapie**;

Trastuzumab Deruxtecan wurde im August 2022 in dieser Indikation von der FDA, im Oktober 2023 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings ist auch Docetaxel + Ramucirumab für die erste Subpopulation zugelassen. Es müsste formal ergänzt

werden, auch wenn die Empfehlungen der Fachgesellschaften die Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Behandlungssituation präferieren.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-II-Studie DESTINY Lung02. Hier wurden Pat. im Verhältnis 2:1 für eine T-DXd-Dosierung von 5,4 mg/kg KG oder 6,4 mg/kg KG i. Inhalt des Dossiers sind die Daten aus dem Studienarm mit der jetzt zugelassenen Dosierung von 5,4 mg/kg KG.

Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Der finale Datenschnitt erfolgte am 23. Dezember 2022. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 19,5 Monaten. Die Kaplan-Meyer-Analyse zeigt einen kontinuierlichen, langsamen Abfall der Überlebenskurve. Ein Plateau ist nicht erkennbar.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 9,5 Monaten.

4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Die Gesamtansprechrate war primärer Endpunkt von DESTINY Lung02. Sie betrug 49% und ist im letzten Datenschnitt höher als in den früheren Analysen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 4,2 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden mittels der visuellen Analogskala EQ-5D-5L und des EORTC QLQ-C30 erfasst. Aufgrund des Studiendesigns sind nur Veränderung gegenüber dem individuellen Basiswert möglich.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lag in DESTINY-Lung02 bei **53%**. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse []

TABLE 3. Most Common ($\geq 20\%$ of patients) Treatment-Emergent Adverse Events in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With T-DXd

Preferred Term	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101), ^a No. (%)		T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50), ^a No. (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Nausea	68 (67.3)	4 (4.0)	41 (82.0)	3 (6.0)
Neutropenia ^b	43 (42.6)	19 (18.8)	28 (56.0)	18 (36.0)
Fatigue ^b	45 (44.6)	8 (7.9)	25 (50.0)	5 (10.0)
Decreased appetite	40 (39.6)	2 (2.0)	25 (50.0)	2 (4.0)
Anemia ^b	37 (36.6)	11 (10.9)	26 (52.0)	8 (16.0)
Vomiting	32 (31.7)	3 (3.0)	22 (44.0)	1 (2.0)
Constipation	37 (36.6)	1 (1.0)	16 (32.0)	0
Leukopenia ^b	29 (28.7)	5 (5.0)	17 (34.0)	8 (16.0)
Thrombocytopenia ^b	28 (27.7)	6 (5.9)	14 (28.0)	5 (10.0)
Diarrhea	23 (22.8)	1 (1.0)	18 (36.0)	2 (4.0)
Alopecia	22 (21.8)	0	17 (34.0)	0
Transaminases increased ^b	22 (21.8)	3 (3.0)	10 (20.0)	0

NOTE. Data for adjudicated drug-related interstitial lung disease are presented separately.

Abbreviation: T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

^aThe safety analysis set includes all randomly assigned patients who received ≥ 1 dose of study drug.

^bGrouped terms include neutropenia (neutrophil count decreased, neutropenia), fatigue (fatigue, asthenia, malaise, lethargy), anemia (hemoglobin decreased, RBC decreased, anemia, hematocrit decreased), leukopenia (WBC decreased, leukopenia), thrombocytopenia (platelet count decreased, thrombocytopenia), and transaminases increased (transaminases increased, AST increased, ALT increased, gamma-glutamyl transferase increased, liver function test abnormal, hepatic function test abnormal, liver function test increased, hypertransaminasemia).

Die häufigsten, schweren UE waren Neutropenie und Anämie. Von besonderem Interesse bei T-DXd sind interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und linksventrikuläre Dysfunktion. Bei 13 Pat. (12,9 %) trat eine interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, bei einem Pat. eine linksventrikuläre Dysfunktion (Grad < 3) auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 15%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Kritisiert wird vor allem das Fehlen vergleichender Studiendaten. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche 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 Society (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 [11].

ESMO-MCBS v1.1 für Trastuzumab Deruxtecan: 3

6. Kombinationstherapie

Trastuzumab Deruxtecan wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie, nicht in Kombination eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die erste Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von T-DXd wurde mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg KG durchgeführt [9]. Sie führte bei 91, zum Teil vielfach vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von 55%, einem medianen PFÜ von 8,2 und einer medianen ÜLZ von 17,8 Monaten. Kritisch war eine hohe Rate interstitieller Lungenerkrankungen. In DESTINY Lung02 wurde eine niedrigere Dosierung von 5,4 mg/kg KG eingesetzt. Hierunter waren die Ergebnisse in Bezug auf Ansprechrate, PFÜ und ÜLZ vergleichbar, die mediane Überlebenszeit lag bei 19,5 Monaten. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Nebenwirkungen

In DESTINY Lung01 wurde eine hohe Rate interstitieller Lungenerkrankungen beobachtet. Daraufhin wurde DESTINY Lung02 initiiert, mit einer Reduktion der Dosis von 6,4 auf 5,4mg/kg KG. Die höhere Dosis war wieder mit einer hohen Rate interstitieller Lungenerkrankungen in einer Höhe von 28% assoziiert, reduziert in der niedrigeren Dosierung auf 12,9%. Die interstitielle Lungenerkrankung bleibt eine besondere Nebenwirkung bei Einsatz dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugats und erfordert besondere Aufmerksamkeit in der Betreuung. Schulungsprogramme sind zwischenzeitlich implementiert.

Kontrollarm - ZVT

Weiterhin fehlen Daten randomisierter Studien zum Vergleich von T-DXd gegenüber anderen Therapieformen wie Chemo- oder Immuntherapie. Die Rekrutierung von etwa 250 Pat. in den beiden DESTINY Lung-Studien zeigte die Machbarkeit einer solchen Studie. Auf der Basis historischer Patientendaten mit unterschiedlichen Vortherapien ist eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Trastuzumab Deruxtecan ist eine wirksame und in der jetzt zugelassenen Dosierung ausreichend gut verträgliche Therapie bei Pat. mit HER2mut NSCLC.

8. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms,020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dghoonkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al.: Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 31:1997–2003, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.6095](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6095)
4. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al.: Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res 18:4910–4918, 2012. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-0912](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0912)
5. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017;123:4099–4105, 2017. DOI: [10.1002/cncr.30869](https://doi.org/10.1002/cncr.30869)
6. Offin M, Feldman D, Ni A, et al.: Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer 125:4380–4387, 2019. DOI: [10.1002/cncr.32461](https://doi.org/10.1002/cncr.32461)
7. Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P et al.: Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. J Thorac Oncol 16:1952-1958, 2021. DOI:[10.1016/j.jtho.2021.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.025)

8. Metro G, Baglivo S, Moretti R et al.: Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. *Oncol Ther* 8:341-350, 2020. DOI:[10.1007/s40487-020-00121-5](https://doi.org/10.1007/s40487-020-00121-5)
9. Li BT, Smit EF, Goto Y et al.: DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 386:241-251, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2112431
10. Goto K, Goto Y, Kubo T et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol* 41:4852.4863, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.01361](https://doi.org/10.1200/JCO.23.01361)
11. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jürgen Behr (Med. Klinik V, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. med. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig), Prof. Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting), und Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) erarbeitet.