

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab-Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.02.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben ^b	Trifluridin/Tipiracil

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.
c. Gemäß G-BA wird in Leitlinien für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Gemäß G-BA werden im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gemäß G-BA gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf 2 separate Beratungsgespräche aus dem Jahr 2021, in denen vom G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie zum einen für die Patientenpopulation mit einer Trastuzumab-basierten Vortherapie (vgl. Fragestellung 1) und zum anderen für die Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien einschließlich einer Anti-HER2-Therapie (vgl. Fragestellung 2) festgelegt wurde. Die jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen denjenigen, die vom G-BA für die beiden Fragestellungen der vorliegenden Bewertung nach Dossiereinreichung (Februar 2023) festgelegt wurden.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie) benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Dies entspricht der Festlegung des G-BA für diese Fragestellung.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie) benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Trifluridin/Tipiracil. Dies weicht von der Festlegung des G-BA ab, der für diese Fragestellung ausschließlich Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Die Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien ist nicht sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

Argumentation des pU zur Abweichung von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2

Aus Sicht des pU ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 2 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die neben Trifluridin/Tipiracil zusätzlich auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als Therapieoptionen beinhaltet. Als Begründung führt der pU an, dass es derzeit keine zielgerichtete HER2-spezifische Standardtherapie zur Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens und des GEJ ab der Zweitlinientherapie gebe. Daher müsse auf nicht gegen HER2-gerichtete Therapien zurückgegriffen werden (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und ab der Drittlinientherapie zusätzlich Trifluridin/Tipiracil). Die nach 2 oder mehr Vortherapien zuvor jeweils ungenutzten Therapieoptionen besitzen aus Sicht des pU einen Stellenwert in der folgenden Therapielinie.

Der pU begründet dies basierend auf verschiedenen Studien insbesondere zum Einsatz von Irinotecan ab der Drittlinie, der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie einer Marktforschungsanalyse aus dem Jahr 2022.

Argumentation des pU ist zur Begründung der Abweichung nicht geeignet

Aus den vom pU vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der vorliegenden Fragestellung 2 neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pU für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien der pU die herangezogenen Quellen ausgesucht hat. Übereinstimmend mit den Empfehlungen in der Stellungnahme der Fachgesellschaften empfehlen aktuelle Leitlinien Trifluridin/Tipiracil als vorrangige Therapieoption, während andere Wirkstoffe wie Irinotecan oder Taxane nachrangig genannt werden. Insgesamt sind die Argumente des pU nicht geeignet, eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen.

Die vorliegende Bewertung wird für beide Fragestellungen gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie separat durchgeführt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Zusatznutzen gegenüber den von ihm genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien und zudem für die gesamte Zielpopulation ableitet, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 zu treffen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool

Durch Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Abweichend hiervon zieht der pU die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) DESTINY-Gastric01 zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe sowie die Ergebnisse der 1-armigen Studie DESTINY-Gastric02 für seine Bewertung heran.

Beide vom pU vorgelegten Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und / oder 2 abzuleiten. Dies wird nachfolgend fragestellungsbezogen erläutert.

Übergreifend ist anzumerken, dass der pU auf Grundlage beider Studien Aussagen zum Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation trifft. Eine Unterteilung in die beiden Fragestellungen 1 und 2 nimmt der pU nicht vor.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie

Vom pU vorgelegte Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel. Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben.

Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine multizentrische, nicht kontrollierte, offene Phase-II-Studie zu Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine Progression der Erkrankung während oder nach Erhalt einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufwiesen. In die Studie waren insgesamt 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen. Weitere Endpunkte umfassen Endpunkte zu Mortalität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom pU vorgelegte Studien zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Die Studie DESTINY-Gastric01 schließt Patientinnen und Patienten ein, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, und umfasst somit keine für die Fragestellung 1 relevante Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie).

Die vom pU ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie, die keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Beide Studien sind damit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben, liegen keine geeigneten

Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie

Vom pU vorgelegte Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02

Der pU legt für diese Fragestellung ebenfalls die Ergebnisse der RCT DESTINY-Gastric01 zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe sowie die Ergebnisse der 1-armigen Studie DESTINY Gastric02 für seine Bewertung heran.

Die Ergebnisse der RCT DESTINY-Gastric01 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt ist (siehe nachfolgender Abschnitt).

Die vom pU ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU vorgelegte Studie DESTINY-Gastric01 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt wurde, sondern die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Verwendung von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten.

Der pU zieht die Studie DESTINY-Gastric01 dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens für Trastuzumab-Deruxtecan heran. Aus Sicht des pU ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 2 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die neben Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel zusätzlich auch Trifluridin/Tipiracil als Therapieoption beinhaltet.

Der pU legt jedoch keine Informationen vor, welche eine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA rechtfertigen. In der Studie DESTINY-Gastric01 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. Daher ist diese Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Trifluridin/Tipiracil für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom

des Magens oder des GEJ, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben ^b	Trifluridin/Tipiracil	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.
c. Gemäß G-BA wird in Leitlinien für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Gemäß G-BA werden im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gemäß G-BA gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.