

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 30.09.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder ▪ Irinotecan oder ▪ Paclitaxel oder ▪ Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insofern ab, als dass er die Option Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (in Folgendem Ramucirumab + Paclitaxel) als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Diese Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da Ramucirumab + Paclitaxel eine der 4 Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist und der pU Evidenz gegenüber der Option Ramucirumab + Paclitaxel vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie DESTINY-Gastric04 eingeschlossen.

Die Studie DESTINY-Gastric04 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit Ramucirumab + Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression während oder nach einer Trastuzumab beinhaltenden Erstlinientherapie erlitten. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Die Patientinnen und Patienten durften nach der Trastuzumab beinhaltenden Therapie keine weitere antineoplastische Therapie erhalten haben. Eine Trastuzumab beinhaltende neoadjuvante oder adjuvante Therapie konnte als eine Therapielinie gezählt werden, sofern die Krankheitsprogression während der Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung dieser Therapie stattfand.

Insgesamt wurden 494 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 246) oder Ramucirumab + Paclitaxel (N = 248) randomisiert.

Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Mögliche Abweichungen ergeben sich beim Einsatz der Begleitmedikation mit Kortikosteroiden und Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Die Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel erfolgte ebenfalls weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Es ist jedoch unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten mit einer gemäß Zulassung erforderlichen Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt waren. Aus den Angaben im Dossier ist jedoch davon auszugehen, dass bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten die Behandlung im Kontrollarm zulassungskonform und den Leitlinienempfehlungen entsprechend erfolgt ist. Zudem war die obligatorische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, H1-Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen durch Paclitaxel sowie die empfohlene Vorbehandlung mit H1-Antihistaminika zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen durch Ramucirumab gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen. Diese Unsicherheiten werden beim Verzerrungspotenzial der jeweiligen UE-Endpunkte sowie ggf. der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Datenschnitt

Für die noch laufende Studie DESTINY-Gastric04 liegt ein präspezifizierter Interimsdatenschnitt vom 24.10.2024 vor, der nach 266 Todesfällen durchgeführt wurde.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben und der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Maßgebliche Gründe dafür (außer Abbruch wegen UEs) sind bei fehlender Verblindung ein relevanter Unterschied an Studienabbrüchen auf eigenen Wunsch (3,3 % im Interventionsarm vs. 8,9 % im Kontrollarm). Ein weiterer Grund für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein relevanter Unterschied bei Patientinnen und Patienten, die nach Randomisierung keine Behandlung erhalten haben (0,8 % im Interventionsarm vs. 6,0 % im Kontrollarm). Dabei ist unklar, zu welchem Anteil die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die nach Randomisierung keine Behandlung erhielten, zu den angegebenen Studienabbrüchen beigetragen haben und wie lange die Patientinnen und Patienten weiterbeobachtet wurden bzw. wann die Studienabbrüche eingetreten sind. Zusätzlich liegt beim Endpunkt Gesamtüberleben schon zu einem frühen Zeitpunkt ein relevanter Unterschied im Anteil an Zensierungen zwischen den Behandlungsarmen vor. Zu Monat 3, 6 und 9 liegt die Differenz des Anteils der zensierten Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen zwischen 4,4 und 7,6 Prozentpunkten. Die Anzahl an Zensierungen ist zu Monat 3 dabei ähnlich groß wie die Anzahl an Ereignissen und bleibt im Anschluss auf einem hohen Niveau. Diese Unterschiede lassen sich nicht ausschließlich mit administrativen Zensierungen erklären.

Die Ergebnisse der spezifischen UEs Übelkeit (PT, schwere UEs) und Erbrechen (PT, UEs) haben aufgrund der Unsicherheiten bei der gemäß Fachinformation erforderlichen antiemetischen Prämedikation zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein vorzeitiger Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund von Unsicherheiten bei den eingesetzten Folgetherapien zusätzlich eingeschränkt.

Auf Basis der Ergebnisse der Studie können insgesamt für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse***Mortalität******Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel.

Morbidität***Symptomatik (PGIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)***

Für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels PGIS und Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS und PGIC liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***FACT-Ga***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-Ga liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine geeigneten Daten vor. Der im Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vorliegende Effekt zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan ist nicht ausreichend groß, als dass er hinreichend sicher interpretiert werden könnte. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch eine qualitative Einschätzung der Nebenwirkungen in der Gesamtabwägung vornehmen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel.

Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Herzerkrankungen (schwere UEs)

Für diesen Endpunkt legt der pU keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie p-Wert vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis (SUEs)

Für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis (SUEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Stomatitis (UEs), Epistaxis (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs), Hypertonie (schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Stomatitis (UEs), Epistaxis (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UEs), Hypertonie (schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel.

Erbrechen (UEs)

Für den Endpunkt Erbrechen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel.

Übelkeit (schwere UEs)

Für den Endpunkt Übelkeit (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau stehen mehrheitlich positive Effekte einigen wenigen negativen Effekten von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit Ramucirumab + Paclitaxel entgegen. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle anderen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum (bis zum Behandlungsende [zuzüglich 40 Tage]). Die vorgelegten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich bei den Endpunkten SUEs und schwere UEs Nachteile für die Intervention ergeben könnten, die den Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben infrage stellen würden.

Auf Seite der positiven Effekte ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit Ramucirumab + Paclitaxel festzustellen. Hinzu kommen bei den Nebenwirkungen verschiedene positive Effekte aufgrund eines geringeren Schadens sowohl bei Endpunkten der Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen wie auch der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Ausmaß. Diesen positiven Effekten stehen lediglich einzelne negative Effekte bei spezifischen unerwünschten Ereignissen gegenüber: in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen beim spezifischen UE Übelkeit mit nicht quantifizierbarem Ausmaß und beim nicht schweren spezifischen UE Erbrechen mit beträchtlichem Ausmaß. Insgesamt überwiegen somit die positiven Effekte deutlich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber Ramucirumab + Paclitaxel.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan.

Tabelle 3: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder ▪ Irinotecan oder ▪ Paclitaxel oder ▪ Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel 	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.</p> <p>c. In die Studie DESTINY-Gastric04 wurden bis auf 2 nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.