

Trastuzumab deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)

DOSSIERBEWERTUNG



Projekt: A25-128 Version: 1.0 Stand: 29.12.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2163

DOI: 10.60584/A25-128

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.09.2025

Interne Projektnummer

A25-128

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-128>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Siegburger Str. 237

50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitievorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-128>.

Schlagwörter

Trastuzumab deruxtecan, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung,
NCT04704934

Keywords

Trastuzumab deruxtecan, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment,
NCT04704934

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Ivona Djuric
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Fabian Lotz
- Katrin Nink
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet..... | 1 |
| 1.2 Verlauf des Projekts..... | 1 |
| 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... | 3 |
| 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) | 4 |
| Teil I: Nutzenbewertung | I.1 |
| Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... | II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Trastuzumab deruxtecan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trastuzumab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.02.2023 übermittelt. Der pU hat am 08.05.2025 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt [1]. Die Neubewertung wird durchgeführt unter Einbeziehung der Studie DESTINY-Gastric04.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltet die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|--|--|
| Kapitel I 1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 bis II 3 | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben) |

pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | ja | nein | nein | nein | ja | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abbildungsverzeichnis | I.5 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.6 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.7 |
| I 2 Fragestellung | I.14 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.15 |
| I 3.1 Eingeschlossene Studien | I.15 |
| I 3.2 Studiencharakteristika | I.15 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.31 |
| I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte | I.31 |
| I 4.2 Verzerrungspotenzial | I.35 |
| I 4.3 Ergebnisse | I.37 |
| I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | I.42 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.44 |
| I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene | I.44 |
| I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | I.47 |
| I 6 Literatur | I.50 |
| I Anhang A Suchstrategien | I.52 |
| I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Endpunkten | I.53 |
| I Anhang B.1 Mortalität | I.53 |
| I Anhang B.2 Nebenwirkungen | I.54 |
| I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen | I.55 |
| I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen | I.63 |
| I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.64 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 3 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan | I.7 |
| Tabelle 3: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.13 | |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan | I.14 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.15 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.16 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.17 |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.21 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.22 |
| Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.25 |
| Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.26 |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.29 |
| Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.32 |
| Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.35 |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.38 |
| Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.43 |
| Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.45 |
| Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel | I.48 |
| Tabelle 19: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.49 |

| | |
|--|------|
| Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.56 |
| Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.59 |
| Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.60 |
| Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | I.61 |
| Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel..... | I.63 |

I Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024 | I.53 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) der RCT DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024 | I.54 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt ILD / Pneumonitis (SUEs) der RCT DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024 | I.54 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| FACT-Ga | Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric |
| GaCS | Gastric Cancer Subscale |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HER2 | humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 |
| IHC | Immunhistochemie |
| ILD | interstitielle Lungenerkrankung |
| ISH | In-situ-Hybridisierung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| MMRM | gemischtes Modell mit Messwiederholungen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

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 |

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.
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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 reserzierbarem, 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-Antihistaminikazur 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 einiger 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 Endpunktkatoren 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 Endpunktkatégorie 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 |

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.

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.

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.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 |

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.
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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trastuzumab deruxtecan (Stand zum 28.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 28.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 28.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 12.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 09.10.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Studiengruppe | | | Verfügbare Quellen | |
|--|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) |
| Studie DS8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04 ^c) | nein | ja | nein | ja [3] | ja [4-6] ja [7] |

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Studien- Population design | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a | |
|-------------------|----------------------------|--|---|--|--|---|
| DESTINY-Gastric04 | RCT, offen, parallel | Erwachsene mit HER2-positivem ^b , nicht reszierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und: ▪ Krankheitsprogression während oder nach einer Trastuzumab beinhaltenden Erstlinientherapie ^{c, d} ▪ ECOG-PS 0 oder 1 | Trastuzumab deruxtecan (N = 246) Ramucirumab + Paclitaxel (N = 248) | Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod | 117 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Polen, Portugal, Rumänien, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich 05/2021–laufend ^f Datenschnitt: ▪ 24.10.2024 ^g | primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b. Lokal oder zentral bestätigter, positiver HER2-Status (IHC 3+ oder IHC 2+ und Nachweis einer HER2-Amplifikation durch ISH) anhand einer Tumorbiopsie, die nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab beinhaltenden Erstlinientherapie durchgeführt wurde.

c. Eine vorangegangene neoadjuvante oder adjuvante Therapie mit einem Trastuzumab beinhaltenden Regime wurde als Therapielinie gezählt, sofern die Krankheitsprogression während der Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung dieser Therapie stattfand. Beinhaltete die neoadjuvante oder adjuvante Therapie kein Trastuzumab, so wurde sie nicht als Therapielinie gezählt.

d. Die Patientinnen und Patienten durften nach der Trastuzumab beinhaltenden Therapie keine weitere antineoplastische Therapie erhalten haben.

e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.

f. Gemäß Studienplanung endet die Studie, wenn alle Patientinnen und Patienten verstorben sind, die Patientinnen und Patienten die Behandlung oder die Langzeitnachbeobachtung für das Gesamtüberleben abgebrochen haben, die Patientinnen und Patienten einer alternativen Studie mit Trastuzumab deruxtecan beitreten können oder die Studie vom pU beendet wird. In Modul 4 A gibt der pU als voraussichtliches Studienende 05/2026 an.

g. präspezifizierter Interimsdatenschnitt (geplant nach etwa 237 Todesereignissen, erfolgt nach 266 Ereignissen). Dieser wurde gemäß Studienplanung sowohl zum primären als auch finalen Datenschnitt, da bereits zu diesem Zeitpunkt eine Überlegenheit im Endpunkt Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HER2: humarer epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: in-situ-Hybridisierung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|---|
| DESTINY-Gastric04 | Behandlung im 21-Tages-Zyklus: Trastuzumab deruxtecan 6,4 mg/kg KG ^a i. v. an Tag 1 Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechung bis 126 Tage erlaubt ▪ Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität waren wie folgt erlaubt^b: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosisstufe: 5,4 mg/kg KG 2. Dosisstufe: 4,4 mg/kg KG | Behandlung im 28-Tages-Zyklus: Ramucirumab 8 mg/kg KG i. v. an Tag 1 und 15 + Paclitaxel 80 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen gemäß lokaler Zulassung |
| | Vorbehandlung | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastuzumab beinhaltende Erstlinientherapie | |
| | Nicht erlaubte Vorbehandlung | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere antineoplastische Therapie nach der Trastuzumab beinhaltenden Erstlinientherapie ▪ vollständige Pneumonektomie ▪ Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit einem Exatecan-Derivat (Topoisomerase-I-Inhibitor) | |
| | Erlaubte Begleitbehandlung | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ vor jeder Infusion von Trastuzumab deruxtecan: eine 2- oder 3-fache Kombination von Arzneimitteln zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen, z. B. Dexamethason mit 5-Hydroxytryptaminrezeptor-Antagonisten und / oder Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Prophylaxe oder Behandlung | |
| | Nicht erlaubte Begleitbehandlung | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien (ausgenommen Hormontherapien für nicht onkologische Indikationen) sowie andere Prüfinterventionen ▪ Strahlentherapie (ausgenommen palliative Strahlentherapie an bereits bekannten Stellen außer am Thorax) ▪ systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva (außer für die Behandlung von UEs) ▪ Chloroquin oder Hydroxychloroquin) | |
| a. Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um $\geq \pm 10\%$ des Ausgangsgewichts wird die Dosis auf Basis des aktualisierten Gewichts neu berechnet. b. Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollten mit der reduzierten Dosis fortgeführt werden; eine Dosiserhöhung ist nicht erlaubt. Besteht die Toxizität nach 2 Dosisreduktionen fort, sollte die Studienbehandlung abgesetzt werden. i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Studiendesign

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 reszierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression während oder nach einer Trastuzumab beinhaltenden Erstlinientherapie erlitten. Der HER2-Status musste anhand einer Tumorbiopsie,

die nach Krankheitsprogression entnommen wurde, bestimmt werden und einen Wert von 3+ oder 2+ mittels Immunhistochemie (IHC) aufweisen. Sofern IHC 2+ vorlag, musste eine in-situ-Hybridisierung (ISH) gleichzeitig positiv sein. 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+ / ISH+), Region (Asien [ausgenommen chinesisches Festland] vs. Westeuropa vs. chinesisches Festland / restliche Welt) und Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der Erstlinientherapie (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate).

Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [8]. Mögliche Abweichungen ergeben sich beim Einsatz der Begleitmedikation mit Kortikosteroiden und Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen (siehe S. I.19, Begleitbehandlung gegen Übelkeit und Erbrechen (Interventionsarm)). Die Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel erfolgte ebenfalls weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [9,10]. Es ist jedoch unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten mit einer gemäß Zulassung erforderlichen Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt waren (siehe S. I.19, Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie). 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 (siehe S. I.20, Vorbehandlung zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen (Kontrollarm)).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen. Es gab jedoch keine Einschränkungen bezüglich der Auswahl der Folgetherapien.

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

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ramucirumab + Paclitaxel im Kontrollarm der Studie DESTINY-Gastric04 soll gemäß Fachinformation [9] nur dann eingesetzt werden, sofern eine vorherige Therapie mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie vorausgegangen ist. Gemäß Studienprotokoll war eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie jedoch keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Im Dossier des pU liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien vor (siehe auch Tabelle 9). Im Kontrollarm wurden insgesamt 63 % der Patientinnen und Patienten mit Oxaliplatin, 34 % mit Cisplatin und 3 % mit Carboplatin in einer vorherigen Therapielinie behandelt. Eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie Vorbehandlung erhielten mit Fluorouracil 50 %, mit Capecitabin 42 % und mit Tegafur 18 % der Patientinnen und Patienten. Sowohl in der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ [11] als auch in der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [12] wird für Patientinnen und Patienten mit HER2 überexprimierenden Tumoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab empfohlen. In Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien hatten alle Patientinnen und Patienten Trastuzumab als vorangegangene antineoplastische Therapie erhalten.

Es ist daher davon auszugehen, dass die Vorbehandlung bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zulassungskonform und den Leitlinienempfehlungen entsprechend erfolgt ist.

Begleitbehandlung gegen Übelkeit und Erbrechen (Interventionsarm)

Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten vor jeder Dosis Trastuzumab deruxtecan ein Kombinationsschema aus 2 oder 3 Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT3-Rezeptorantagonisten und / oder einem NK1-Rezeptorantagonisten sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen [8]. Die gemäß Fachinformation notwendige antiemetische Prämedikation vor jeder Dosis Trastuzumab deruxtecan wurde in der Studienplanung ursprünglich als eine Empfehlung im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlungen aufgeführt und wurde erst mit Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 12.01.2023 als eine Notwendigkeit beschrieben. Es ist unklar, weshalb die notwendige antiemetische Behandlung erst mit Amendment 3 des Studienprotokolls konkretisiert wurde. Genaue Angaben, inwiefern in der Studie DESTINY-Gastric04 eine fachinformationskonforme Prämedikation erfolgte, liegen nicht vor und können aus den Angaben zu den

Begleitbehandlungen (aufgrund möglicher Mehrfachnennungen) nur näherungsweise abgeleitet werden. Insgesamt erhielten im Interventionsarm 92 % der Patientinnen und Patienten zumindest eine antiemetische Begleitbehandlung jeglicher Art, wobei unklar ist, inwieweit diese als Prämedikation gegeben wurden. Somit bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm insgesamt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation antiemetisch vorbehandelt wurden. Diese Unsicherheit wird beim Verzerrungspotenzial der jeweiligen UE-Endpunkte sowie ggf. der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Vorbehandlung zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen (Kontrollarm)

Laut Fachinformation müssen alle Patientinnen und Patienten vor der Anwendung mit Paclitaxel mit Kortikosteroiden, H1-Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden, um Überempfindlichkeitsreaktionen vorzubeugen [10]. Für Ramucirumab wird gemäß Fachinformation [9] vor der 1. Infusion und bei Bedarf bei allen folgenden Infusionen eine Prämedikation mit einem H1-Antihistaminika und ggf. in Kombination mit einem Kortikosteroid zur Vorbeugung von infusionsbedingten Reaktionen empfohlen. Gemäß Studienprotokoll war eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, H1-Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen durch Paclitaxel sowie H1-Antihistaminika zur Vorbeugung von infusionsbedingten Reaktionen durch Ramucirumab nicht explizit beschrieben, sondern es wird auf die jeweiligen lokalen Zulassungen verwiesen. Wie bereits oben beschrieben, können Informationen zum Einsatz von Prämedikation aus den Angaben zu den Begleitbehandlungen nur näherungsweise hergeleitet werden. Insgesamt erhielten im Kontrollarm maximal 79 % der Patientinnen und Patienten Kortikosteroide, etwa 75 % Antihistaminika jeglicher Art und etwa 50 % H2-Antagonisten. Aus diesen Angaben ist anzunehmen, dass nur etwa 50 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Prämedikation für Paclitaxel erhielt, die gemäß Fachinformation alle 3 Wirkstoffklassen enthalten soll. Ebenso ist davon auszugehen, dass nicht bei allen Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine gegen infusionsbedingte Reaktionen vorbeugende Prämedikation erfolgte. Diese Unsicherheit wird beim Verzerrungspotenzial der jeweiligen UE-Endpunkte sowie ggf. der patientenberichteten Endpunkte berücksichtigt.

Datenschnitt

Für die noch laufende Studie DESTINY-Gastric04 liegt ein präspezifizierter Interimsdatenschnitt vom 24.10.2024 vor, der nach 266 Todesfällen durchgeführt wurde. Da bereits zu diesem Zeitpunkt die präspezifizierte statistische Grenze zum Nachweis der Überlegenheit von Trastuzumab deruxtecan im Endpunkt Gesamtüberleben überschritten wurde, wurde dieser gemäß Studienplanung zum primären und finalen Datenschnitt.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|---|---|
| Endpunkt | |
| DESTINY-Gastric04 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt) |
| Morbidität | |
| Symptomatik (PGIS) | 40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) | oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintritt) |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| FACT-Ga | 40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintritt) |
| Nebenwirkungen | |
| alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen | 40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintritt) ^a |
| a. SUEs, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation besteht, werden über diesen Zeitraum hinaus nachbeobachtet. | |
| FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | |

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 40 + 7 Tage oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Trastuzumab deruxtecan N = 246 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 248 |
|---|--------------------------------------|--|
| DESTINY-Gastric04 | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 62 (11) | 63 (11) |
| Geschlecht [w / m], % | 24 / 76 | 17 / 83 |
| Abstammung | | |
| weiß | 116 (47) | 130 (52) |
| asiatisch | 101 (41) | 97 (39) |
| schwarz oder afroamerikanisch | 0 (0) | 2 (1) |
| andere | 29 (12) | 19 (8) |
| Region als Stratifizierungsfaktor, n (%) | | |
| Asien (exklusive chinesisches Festland) | 57 (23) | 60 (24) |
| Westeuropa | 140 (57) | 139 (56) |
| chinesisches Festland / Rest der Welt | 49 (20) | 49 (20) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 97 (39) | 88 (35) |
| 1 | 148 (60) | 158 (64) |
| 2 | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| fehlend | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Raucherstatus, n (%) | | |
| ehemaliger Raucher | 108 (44) | 114 (46) |
| aktiver Raucher | 28 (11) | 30 (12) |
| Lokalisation des primären Tumors, n (%) | | |
| Magen | 153 (62) | 149 (60) |
| gastroösophagealer Übergang | 93 (38) | 99 (40) |
| HER2-Status, n (%) | | |
| IHC 2+/ISH+ | 39 (16) | 40 (16) |
| IHC 3+ | 207 (84) | 208 (84) |
| Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Initialdiagnose, n (%) | | |
| metastasiert | 187 (76) | 198 (80) |
| lokal fortgeschritten / lokalisiert / unbekannt | 59 (24) ^a | 50 (20) ^a |
| Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%) | | |
| metastasiert | 230 (93) | 228 (92) |
| lokal fortgeschritten / lokalisiert / unbekannt | 16 (7) ^a | 20 (8) ^a |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate] | | |
| MW (SD) | 17,5 (14,5) | 18,1 (13,5) |
| Median (Min; Max) | 12,9 (3,7; 135,1) | 13,6 (2,2; 89,5) |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Trastuzumab deruxtecan N = 246 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 248 |
|---|--------------------------------------|--|
| vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%) ^b | 246 (100) | 248 (100) |
| Trastuzumab | 244 (99) | 248 (100) |
| Oxaliplatin | 177 (72) | 157 (63) |
| Fluorouracil | 120 (49) | 123 (50) |
| Capecitabin | 110 (45) | 103 (42) |
| Cisplatin | 77 (31) | 85 (34) |
| Tegafur/Gimeracil/Oteracil (S-1) | 45 (18) | 45 (18) |
| Carboplatin | 6 (2) | 8 (3) |
| vorherige chirurgische Maßnahme wegen des Magenkarzinoms, n (%) | 64 (26) | 58 (23) |
| partielle Gastrektomie | 21 (9) | 14 (6) |
| totale Gastrektomie | 19 (8) | 19 (8) |
| endoskopische Resektion | 2 (< 1) | 5 (2) |
| andere | 25 (10) | 27 (11) |
| Zeit bis zur Krankheitsprogression in der 1. Linie (nach IRT ^c), n (%) | | |
| < 6 Monate | 61 (25) | 61 (25) |
| ≥ 6 Monate | 185 (75) | 187 (75) |
| Therapieabbruch, n (%) ^d | 198 (81) | 190 (82) |
| Studienabbruch, n (%) ^e | 129 (52) | 155 (63) |
| <p>a. eigene Berechnung b. Die Darstellung beschränkt sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Wirkstoffe. c. Diskrepanz Angaben zwischen eCRF und IRT d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation): Krankheitsprogression (57 % vs. 54 %), UEs (10 % vs. 7 %), klinische Progression (6 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 6 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 5 % vs. Kontrollarm: 8 %). e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme der Einverständniserklärung (3 % vs. 9 %), Loss-to-Follow up (< 1 % vs. < 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 48 % vs. Kontrollarm: 53 %).</p> | | |
| <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; m: männlich; eCRF: elektronischer Erhebungsbogen; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interactive Response Technology; ISH: in-situ-Hybridisierung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p> | | |

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie DESTINY-Gastric04 weitgehend ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 63 Jahre alt. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten (ca. 80 %) waren Männer und etwa 57 % der Patientinnen und Patienten kamen aus Westeuropa. Bei etwa 61 % der Patientinnen und Patienten war der Primärtumor im Magen und bei etwa 39 % der Patientinnen und Patienten im gastroösophagealen Übergang lokalisiert. Mit ca. 93 % hatten die Patientinnen und Patienten fast ausschließlich eine metastasierte Erkrankung zum Studienbeginn. Eine chirurgische Maßnahme wegen des Magenkarzinoms wurde bei etwa 25 % der Patientinnen und Patienten durchgeführt, davon hatten 8 % eine totale Gastrektomie. Beim Therapieabbruch gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, wobei der häufigste Grund eine Krankheitsprogression gefolgt von unerwünschten Ereignissen war.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie Dauer Studienphase Endpunktategorie / Endpunkt | Trastuzumab deruxtecan N = 246 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 248 |
|---|--------------------------------------|--|
| DESTINY-Gastric04 | | |
| Behandlungsdauer [Monate] ^{a, b} | N = 244 | N = 233 |
| Median [Min; Max] | 5,4 [0,7; 30,3] | 4,6 [0,9; 34,9] |
| Mittelwert (SD) | 6,6 (5,2) | 5,3 (4,4) |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Gesamtüberleben ^c | | |
| Median [Min; Max] | 9,7 [0,3; 39,7] | 7,5 [0,03; 35,0] |
| Mittelwert (SD) | 11,4 (7,5) | 9,3 (7,2) |
| Morbidität | | |
| Median [Min; Max] | k. A. | k. A. |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Median [Min; Max] | k. A. | k. A. |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Nebenwirkungen | | |
| Median [Min; Max] | k. A. | k. A. |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| a. Definiert als die Zeit zwischen der 1. Gabe der Studienmedikation und dem Datum der letzten Gabe der Studienmedikation + 21 Tage für Trastuzumab deruxtecan, + 14 Tage für Ramucirumab sowie + 28, 21 oder 14 Tage (je nach Anzahl der Dosen im letzten Zyklus) für Paclitaxel | | |
| b. Die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben | | |
| c. Definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum des Studienabbruchs oder Datum des Datenschnitts. | | |
| k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung | | |

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts betrug 5,4 Monate im Interventionsarm und 4,6 Monate im Kontrollarm und war somit um etwa 17 % länger im Interventionsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 9,7 Monate und im Kontrollarm 7,5 Monate. Für die Endpunkte der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Für diese Endpunkte ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (zuzüglich 40 [+ 7] Tage) gekoppelt und somit im Vergleich zum Gesamtüberleben systematisch verkürzt.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a | |
|---|---|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 246 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 248 |
| DESTINY-Gastric04 | | |
| Anzahl der Folgetherapie | | |
| 1 | 122 (49,6) | 111 (44,8) |
| 2 | 39 (15,9) | 37 (14,9) |
| 3 | 15 (6,1) | 10 (4,0) |
| systemische Therapien in der 1. Folgetherapie, n (%) ^b | | |
| BDC 1001 | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Bevacizumab | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Calcineurin Untereinheit B | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Calciumfolinat | 4 (3,3) | 2 (1,8) |
| Calciumfolinat + Fluorouracil + Irinotecan | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Calciumfolinat + Fluorouracil + Irinotecan-Hydrochlorid | 8 (6,6) | 11 (9,9) |
| Capecitabin | 4 (3,3) | 0 (0) |
| Capecitabin + Cisplatin | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Capecitabin + Irinotecan | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Capecitabin + Oxaliplatin | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Carboplatin | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Cisplatin | 1 (0,8) | 1 (0,9) |
| Disitamab vedotin | 3 (2,5) | 11 (9,9) |
| Docetaxel | 4 (3,3) | 1 (0,9) |
| Fluorouracil | 7 (5,7) | 6 (5,4) |
| Fluorouracil-Natrium | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Fluorouracil + Oxaliplatin | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Folinsäure | 2 (1,6) | 1 (0,9) |
| Fruquintinib | 3 (2,5) | 0 (0) |
| Gimeracil + Oteracil-Kalium + Tegafur | 3 (2,5) | 0 (0) |
| Immuntherapie | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Prüfpräparat | 3 (2,5) | 7 (6,3) |
| Irinotecan | 12 (9,8) | 11 (9,9) |
| Irinotecan-Hydrochlorid | 1 (0,8) | 3 (2,7) |

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a | |
|---|---|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 246 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 248 |
| | | |
| Irinotecan-Hydrochlorid-Trihydrat | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Nivolumab | 1 (0,8) | 4 (3,6) |
| Oxaliplatin | 5 (4,1) | 1 (0,9) |
| Paclitaxel | 53 (43,4) | 5 (4,5) |
| Nab-Paclitaxel | 10 (8,2) | 0 (0) |
| Paclitaxel + Ramucirumab | 11 (9,0) | 1 (0,9) |
| Pyrotinib-Maleat | 1 (0,8) | 1 (0,9) |
| Ramucirumab | 39 (32,0) | 5 (4,5) |
| Regorafenib | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Rivoceranib-Mesylat | 1 (0,8) | 2 (1,8) |
| Runitamab | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Sintilimab | 3 (2,5) | 1 (0,9) |
| Tegafur | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Tipiracil-Hydrochlorid + Trifluridin | 2 (1,6) | 6 (5,4) |
| Tipiracil + Trifluridin | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Tislelizumab | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Toripalimab | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Trastuzumab | 7 (5,7) | 7 (6,3) |
| Trastuzumab deruxtecan | 2 (1,6) | 42 (37,8) |
| Trastuzumab mafodotin | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Trifluridin | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Tumornekrosefaktoren (nicht spezifiziert) | 1 (0,8) | 0 (0) |

a. Bezogen auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet.
b. eigene Berechnung; bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie DESTINY-Gastric04 bestanden keine Einschränkungen bezüglich der antineoplastischen Folgetherapien. Gemäß Studienplanung war ein Behandlungswechsel von Ramucirumab + Paclitaxel zu Trastuzumab deruxtecan im Rahmen der Studie nicht vorgesehen.

Insgesamt erhielten in der Studie DESTINY-Gastric04 im Interventionsarm 122 (49,6 %) bzw. im Kontrollarm 111 (44,8 %) aller randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression (153 im

Interventionsarm und 135 im Kontrollarm) haben somit ca. 80 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 82 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie nach Krankheitsprogression erhalten. Dabei erhielten die Patientinnen und Patienten in der 1. Folgetherapie im Interventionsarm am häufigsten Paclitaxel (43 %), Ramucirumab (32 %), Irinotecan (10 %) sowie Ramucirumab + Paclitaxel (9 %). Im Kontrollarm war die am häufigsten eingesetzte 1. Folgetherapie hingegen Trastuzumab deruxtecan (38 %), gefolgt von einer Irinotecan-Kombinationstherapie und einer Irinotecan-Monotherapie sowie Disitamab vedotin (jeweils ca. 10 %). Bei Disitamab vedotin handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das bislang in China, aber nicht in der europäischen Union zugelassen ist. Die Angaben zu den Folgetherapien enthalten jedoch sowohl Angaben auf Wirkstoffebene als auch auf der Ebene der Wirkstoffkombinationen, wodurch Wirkstoffe mehrfach aufgeführt sind und eine Einschätzung der eingesetzten Folgetherapien erschwert wird.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie [11] sollte die Wahl der Drittlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet abhängig vom HER2-Status getroffen werden und entweder aus Trastuzumab deruxtecan oder der Kombination Tipiracil + Trifluridin bestehen. Die DGHO empfiehlt ebenfalls eine Therapie mit Tipiracil + Trifluridin, vorausgesetzt eine orale Therapie sei noch möglich [12]. Des Weiteren kommen gemäß DGHO-Leitlinie Taxane bzw. Irinotecan als intravenöse Optionen infrage, wobei diese Wirkstoffe für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. In der Studie DESTINY-Gastric04 erhielt nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie in beiden Studienarmen Tipiracil + Trifluridin (etwa 4 % in der Drittlinie und etwa 10 % über alle Folgetherapielinien hinweg). Die Wahl der Therapie hängt vom Allgemeinzustand und HER2-Status, sowie im Fall von Tipiracil + Trifluridin, auch von der Möglichkeit einer oralen Verabreichung ab. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, für wie viele Patientinnen und Patienten eine orale Gabe nicht mehr möglich bzw. diese nicht gewünscht war. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass dies bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patientinnen und Patienten der Fall war. Insgesamt ist der Einsatz von Tipiracil + Trifluridin in beiden Studienarmen wie auch der Einsatz von Trastuzumab deruxtecan im Vergleichsarm vor dem Hintergrund der Empfehlungen als gering anzusehen.

Zusammenfassend bilden die eingesetzten Folgetherapien in der Studie DESTINY-Gastric04 den aktuellen Therapiestandard nur unzureichend ab. Gleichzeitig befinden sich die Patientinnen und Patienten beim Einsatz der 1. Folgetherapie in der 3. Therapielinie in einer palliativen Situation mit stark eingeschränkter Prognose. Insgesamt werden daher die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als interpretierbar eingestuft. Die geschilderten Unsicherheiten werden bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Verblindung | | | | | | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuordnung | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | |
| DESTINY-Gastric04 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunkt spezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass in die Studie DESTINY-Gastric04 erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen wurden, bei denen nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie eine Progression aufgetreten war, die aber infolgedessen noch keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten.

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie DESTINY-Gastric04 seien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspreche hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

Die Population der Studie DESTINY-Gastric04 habe einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten (etwa 50 %) kaukasischer Herkunft. Die meisten Patientinnen und Patienten seien in Westeuropa in die Studie randomisiert (etwa 56 %) worden. Dadurch werde insgesamt auch der deutsche Versorgungskontext widergespiegelt.

In der Gesamtschau seien die Studienergebnisse der Studie DESTINY-Gastric04 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand der Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Thrombozytenzahl vermindert (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|--|-------------------|--------------------------|-------------------|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | Gesamtüberleben | Symptomatik (PGIS) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga) | SUEs | Schwere UEs ^a | Abbruch wegen UEs | Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a) | Thrombozytentzahl vermindert (PT, schwere UEs ^a) | ILD / Pneumonitis ^b (SUEs) | Weitere spezifische UEs ^c |
| DESTINY-Gastric04 | ja | nein ^d | nein ^d | nein ^d | nein ^d | nein ^d | ja | ja | ja | ja | ja |

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
b. zur Operationalisierung siehe nachfolgenden Text
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Epistaxis (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs), Übelkeit (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs).
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie DESTINY-Gastric04 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Instrument FACT-Ga erhoben. Der FACT-Ga Fragebogen umfasst den FACT-General (FACT-G) und die Magenkarzinom-spezifische Subskala Gastric Cancer Subscale (GaCS). In Modul 4 A des Dossiers legt der pU sowohl für den FACT-G als auch für den FACT-Ga und deren einzelne Subskalen post hoc Auswertungen zu Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Des Weiteren befinden sich in Anhang 4-G des Dossiers die präspezifizierten Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) für die Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn. Der FACT-Ga wurde für Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom entwickelt. Insgesamt hatte die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in der Studie DESTINY-Gastric04 ein

Magenkarzinom und circa 39 % hatten ein Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. Aus der Sichtung der Fragen lässt sich aber einschätzen, dass diese auch für diese Patientengruppe relevant erscheinen. Daher erscheint es sachgerecht, dass dieses Instrument in der gesamten Studie erhoben wird.

Daten zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht geeignet

In der Studie DESTINY-Gastric04 wurden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (mittels PGIS), für den Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS und PGIC) und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels FACT-Ga) im Studienverlauf zunächst alle 3 Wochen und ab Tag 64 alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie erhoben. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU für alle patientenberichteten Endpunkte post hoc Auswertungen zu Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Des Weiteren befinden sich in Anhang 4-G des Dossiers für die EQ-5D VAS und den FACT-Ga MMRM-Auswertungen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar. Dies liegt einerseits an den stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten: Bereits zur 1. Folgeerhebung nach Studienbeginn (Tag 22) weisen die Rücklaufquoten für den EQ-5D VAS und den FACT-Ga einen Unterschied von etwa 16 % zwischen den Behandlungsarmen auf. Für den PGIS und den PGIC liegen zur 2. Folgeerhebung nach Studienbeginn (Tag 43) stark differenzielle Rückläufe der Fragebogen von etwa 23 % vor. Andererseits fallen insgesamt bereits zur 2. Folgeerhebung (Tag 43) bei allen patientenberichteten Endpunkten die Rücklaufquoten insgesamt unter 70 %. Auffallend ist dabei der zwischenzeitlich deutlich stärkere Rückgang der Rücklaufquoten im Kontrollarm (für den EQ-5D VAS sanken z. B. die Rückläufe von der 1. zur 2. Erhebung um 10 % auf 57 %, um dann wieder zur 3. Erhebung an Tag 64 auf etwa 66 % zu steigen). Zum Vergleich liegen die Rückläufe der Fragebogen im Interventionsarm zu diesen Zeitpunkten durchweg bei etwa 79 bis 83 %. Aus den vorliegenden Angaben ist nicht ersichtlich, was zu diesen sporadischen Ausfällen im Kontrollarm geführt hat. Die zur 1. (Tag 22) bzw. 2. Folgeerhebung (Tag 43) im Kontrollarm fehlenden Erhebungen führen dazu, dass zu diesen Zeitpunkten im Kontrollarm eine potenzielle 1. Verschlechterung in den Responderanalysen bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf nicht verlässlich erfasst werden kann. Zudem ist in Anbetracht der Rücklaufquoten im Kontrollarm über den gesamten Zeitverlauf nicht davon auszugehen, dass hier eine Missing-at-Random-Annahme gerechtfertigt ist. Daher sind die vom pU vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Des Weiteren liegen aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata zwischen Interventionsarm und Kontrollarm (siehe dazu Tabelle 7) auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen

in den beiden Studienarmen vor. Dies führt dazu, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wird. Um den Einfluss der zwischen den Armen ungleich abgebildeten Belastung auf die Ergebnisse überprüfen zu können, wären beispielsweise zusätzliche Analysen erforderlich, bei denen die Erhebungen dieser Zeitpunkte (mit ungleicher Belastung durch die Behandlung) unberücksichtigt bleiben. Dies wäre aber nur möglich, wenn weiterhin eine ausreichende Anzahl an Erhebungen in die Analysen eingehen. Insgesamt würde im vorliegenden Fall eine engmaschigere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte während der Behandlungsphase eine adäquate Beurteilung auch bei unterschiedlichen Behandlungsschemata ermöglichen.

Aufgrund der stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sowie unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte innerhalb der Behandlungszyklen, können die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten nicht sinnvoll interpretiert werden und sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUEs und schwere UEs

Gemäß Studienplanung war vorgesehen, dass Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung nicht als UEs erfasst werden. Aus den Angaben zu den häufigen UEs geht jedoch hervor, dass unter dem PT Progression einer Erkrankung Ereignisse erfasst wurden (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22). Es ist unklar, welche Ereignisse als PT Progression einer Erkrankung erfasst wurden und warum diese Erfassung abweichend zur Studienplanung erfolgt ist. Der pU macht hierzu keine Angaben. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist aber davon auszugehen, dass diese Ereignisse, die zudem ungleich zwischen den Studienarmen verteilt sind (8 vs. 18 Patientinnen und Patienten mit Ereignis), in der Berechnung der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs enthalten sind. In der vorliegenden Datensituation können daher Effekte bei den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs nur interpretiert werden, wenn sie ausreichend groß sind. Für eine verlässliche Einschätzung wären Auswertungen erforderlich, in denen diese Ereignisse nicht berücksichtigt werden.

ILD / Pneumonitis (SUEs)

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zum Endpunkt ILD / Pneumonitis vor. Im Dossier liegen keine Angaben zur genauen Operationalisierung dieses vom pU präspezifizierten UE von besonderem Interesse vor. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass die als ILD oder Pneumonitis zu erfassenden Ereignisse in einer „adjudication charter“ prädefiniert waren und alle aufgetretenen Ereignisse durch ein unabhängiges Bewertungskomitee adjudiziert werden sollten. Eine „adjudication charter“ ist dem Dossier nicht beigelegt. Darüber hinaus gibt der pU in Modul 4 A zwar an, dass ILD / Pneumonitis nach einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) operationalisiert sei. Es ist jedoch unklar, ob es sich dabei um die SMQ ILD handelt, die auch das PT Pneumonitis beinhaltet, oder um eine vom pU

präspezifizierte PT-Sammlung basierend auf dem SMQ ILD handelt, da es keine SMQ ILD / Pneumonitis gibt. Aus den Ergebnissen der Studie DESTINY-Gastric04 geht dennoch hervor, dass die Ereigniszahlen für den Endpunkt ILD / Pneumonitis den Ereignissen für die jeweils aufgetretenen PTs ILD und Pneumonitis entsprechen. Somit ist nicht davon auszugehen, dass eine relevante Anzahl an Ereignissen nicht erfasst wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die SUEs ILD / Pneumonitis (SUEs) herangezogen, bei denen von patientenrelevanten Ereignissen ausgegangen werden kann.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------|--|----------------|--------------------------|-------------------|---|---|---------------------------------------|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatik (PGIS) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Ga) | SUEs | Schwere UEs ^a | Abbruch wegen UEs | Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^a) | Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^a) | ILD / Pneumonitis ^b (SUEs) |
| DESTINY-Gastric04 | N | H ^{d, e} | – ^f | – ^f | – ^f | – ^f | – ^f | H ^g | H ^d | H ^d | H ^d |

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

b. zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1

c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Epistaxis (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UEs), Übelkeit (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs).

d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [> 5 Prozentpunkt] bei den Studienabbrüchen auf eigenen Wunsch der Patientin oder des Patienten bei fehlender Verblindung)

e. relevanter Unterschied im Anteil an Zensierungen zwischen den Behandlungsarmen zu einem frühen Zeitpunkt (Differenz von 4,4 bis 7,6 Prozentpunkte zu den Monaten 3, 6 und 9)

f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossiersbewertung

g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; H: hoch; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben und der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Maßgebliche Gründe dafür (außer für 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 (siehe auch Abbildung 1 in I Anhang B). 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 (siehe S. I.19, Begleitbehandlung gegen Übelkeit und Erbrechen (Interventionsarm)).

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 der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen 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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit Ramucirumab + Paclitaxel bei erwachsenen 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für den Endpunkt Übelkeit (schwere UEs) mit 0 Ereignissen im Kontrollarm liegen keine Angaben zur Effektschätzung der Ereigniszeitanalysen vor. Eine Möglichkeit, in solchen Situationen Punkt- und Intervallsschätzung für Ereigniszeitanalysen zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell [13-16] in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Endpunkten finden sich, sofern vom pU im Dossier vorgelegt, in I Anhang B. Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte der spezifischen UEs (außer für den Endpunkt ILD / Pneumonitis [SUEs]) sowie häufigen UEs auf SOC- / PT-Ebene liegt der pU nicht vor. Daher besteht keine Möglichkeit zu beurteilen, wann die jeweiligen Ereignisse im Studienverlauf aufgetreten sind und mit einer genaueren Einschätzung der Datenlage ggf. eine höhere Aussagesicherheit endpunktspezifisch ableiten zu können.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Trastuzumab deruxtecan | | Ramucirumab + Paclitaxel | | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|--|---|-----------------------------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | |
| Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | | | | |
| DESTINY-Gastric04 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | 246 124 (50,4) | 14,7 [12,1; 16,6] | 248 142 (57,3) | 11,4 [9,9; 15,5] | 0,70 [0,55; 0,90]; 0,004 |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik (PGIS) | | | | keine geeigneten Daten ^b | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) | | | | keine geeigneten Daten ^b | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| FACT-Ga | | | | keine geeigneten Daten ^b | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 244 244 (100) | 0,1 [0,1; 0,2] 244 (100) | 233 228 (97,9) | 0,2 [0,2; 0,2] 228 (97,9) | – |
| SUEs | | | | keine geeigneten Daten ^b | |
| schwere UEs ^c | | | | keine geeigneten Daten ^b | |
| Abbruch wegen UEs ^d | 244 35 (14,3) | 22,1 [17,1; n. b.] 35 (14,3) | 233 40 (17,2) | n. e. 40 (17,2) | 0,61 [0,39; 0,98]; 0,038 ^e |
| Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c) | 244 1 (0,4) | k. A. 1 (0,4) | 233 4 (1,7) | k. A. 4 (1,7) | – ^f |
| Thrombozytenzahl vermin- dert (PT, schwere UEs ^c) | 244 17 (7,0) | n. e. [23,1; n. b.] 17 (7,0) | 233 8 (3,4) | n. e. 8 (3,4) | 1,88 [0,81; 4,37]; 0,139 ^e |
| ILD / Pneumonitis (SUEs) ^g | 244 5 (2,0) | n. e. 5 (2,0) | 233 3 (1,3) | n. e. 3 (1,3) | 1,49 [0,36; 6,22]; 0,585 ^h |
| Erbrechen (PT, UEs) | 244 64 (26,2) | n. e. 64 (26,2) | 233 33 (14,2) | n. e. 33 (14,2) | 1,92 [1,26; 2,93]; 0,002 ^e |
| Stomatitis (PT, UEs) | 244 14 (5,7) | n. e. 14 (5,7) | 233 31 (13,3) | n. e. 31 (13,3) | 0,38 [0,20; 0,71]; 0,002 ^e |
| Epistaxis (PT, UEs) | 244 4 (1,6) | n. e. 4 (1,6) | 233 34 (14,6) | n. e. 34 (14,6) | 0,10 [0,03; 0,27]; < 0,001 ^e |
| Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC, UEs) | 244 41 (16,8) | n. e. 41 (16,8) | 233 63 (27,0) | 14,6 [14,6; n. b.] 63 (27,0) | 0,51 [0,34; 0,76]; < 0,001 ^e |

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Trastuzumab deruxtecan | | Ramucirumab + Paclitaxel | | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|--|---|--|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | |
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs) | 244 | n. e. 12 (4,9) | 233 | n. e. 31(13,3) | 0,30 [0,15; 0,58]; < 0,001 ^e |
| Übelkeit (PT, schwere UEs ^c) | 244 | n. e. 13 (5,3) | 233 | n. e. 0 (0) | n. b.; < 0,001 ⁱ |
| Hypertonie (PT, schwere UEs ^c) | 244 | n. e. 1 (0,4) | 233 | n. e. 25 (10,7) | 0,03 [0,004; 0,24]; < 0,001 ^e |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^c) | 244 | n. e. 8 (3,3) | 233 | n. e. 16 (6,9) | 0,41 [0,18; 0,96]; 0,034 ^e |

a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+ / ISH+); p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+ / ISH+)
 b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 d. Abbruch mindestens 1 Komponente
 e. Effekt: nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einzige kategoriale Variable; KI: basierend auf Wald-Test; p-Wert: basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test
 f. Der pU legt keine Berechnungen zum HR, KI sowie p-Wert vor.
 g. zur Operationalisierung siehe unter Abschnitt I 4.1
 h. Effekt: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als kategoriale Variable; Einschluss von Stratifizierungsfaktoren nach präspezifizierter Pooling-Strategie; KI: basierend auf Wald-Test; p-Wert: basierend auf Log-Rank-Test; Einschluss von Stratifizierungsfaktoren nach präspezifizierter Pooling-Strategie
 i. p-Wert: basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; HR: Hazard Ratio; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISH: In-situ-Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2 und I 4.2).

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (siehe Tabelle 24 in I Anhang D). 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 (siehe Abschnitt I 4.4. 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)

Die genannten Merkmale waren präspezifiziert. Für die Krankheitsschwere lag kein geeignetes Merkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Der pU legt zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen im Dossier keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie Endpunkt | Trastuzumab deruxtecan | | Ramucirumab + Paclitaxel | | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | |
|---|---------------------------|---------------------------------|--|----------------------------------|--|---------------------------|
| | Merkmal Subgruppe | N | Medianer Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | N | Medianer Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | HR [95 %-KI] ^a |
| | | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| DESTINY-Gastric04 | | | | | | |
| Abbruch wegen UEs^c | | | | | | |
| Alter | | | | | | |
| < 65 Jahre | 139 | n. e. [18,0; n. b.] 9 (6,5) | 123 | n. e. 19 (15,4) | 0,32 [0,14; 0,72] | 0,004 |
| ≥ 65 Jahre | 105 | 17,1 [13,6; n. b.] 26 (24,8) | 110 | n. e. [10,1; n. b.] 21 (19,1) | 0,93 [0,51; 1,69] | 0,811 |
| Gesamt | | | | | Interaktion ^d : | 0,021 |
| a. Effekt: nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als die einzige kategoriale Variable; KI: basierend auf dem Wald-Test | | | | | | |
| b. basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test | | | | | | |
| c. Abbruch aller Komponenten | | | | | | |
| d. basierend auf nicht stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktion als kategoriale Variablen | | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkatoren und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkatoren für Endpunkte der Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt der Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Abbruch wegen UEs

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die in der Studie DESTINY-Gastric04 erfassten UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, mehrheitlich einen CTCAE-Grad ≥ 3 hatten. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkatoren schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Endpunkt kategorie | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|--|---|
| Endpunkt | | |
| Effektmodifikator | Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) | |
| Subgruppe | Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | |
| Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer | | |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | 14,7 vs. 11,4 HR: 0,70 [0,55; 0,90]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: Mortalität 0,85 ≤ Kl _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer | | |
| Morbidität | | |
| Symptomatik (PGIS) | keine geeigneten Daten ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) | keine geeigneten Daten ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| FACT-Ga | keine geeigneten Daten ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | keine geeigneten Daten ^c | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| schwere UEs | keine geeigneten Daten ^c | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs | | |
| Alter | | |
| < 65 Jahre | n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,14; 0,72]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Kl _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| ≥ 65 Jahre | 17,1 vs. n. e. HR: 0,93 [0,51; 1,69]; p = 0,811 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Herzerkrankungen (schweres UE) | k. A. HR: – ^d p: – ^d | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Thrombozytenzahl vermindert (schweres UE) | n. e. vs. n. e. HR: 1,88 [0,81; 4,37]; p = 0,139 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| ILD / Pneumonitis (SUE) | n. e. vs. n. e. HR: 1,49 [0,36; 6,22]; p = 0,585 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Endpunkt kategorie | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|--|---|
| Endpunkt | Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) | |
| Effektmodifikator | Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert | |
| Subgruppe | Wahrscheinlichkeit^a | |
| Erbrechen (UE) | n. e. vs. n. e. HR: 1,92 [1,26; 2,93] HR: 0,52 [0,34; 0,79] $p = 0,002$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Stomatitis (UE) | n. e. vs. n. e. HR: 0,38 [0,20; 0,71]; $p = 0,002$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Epistaxis (UE) | n. e. vs. n. e. HR: 0,10 [0,03; 0,27]; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE) | n. e. vs. 14,6 HR: 0,51 [0,34; 0,76]; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE) | n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,15; 0,58]; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Übelkeit (schweres UE) | n. e. vs. n. e. HR: n. b.; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| Hypertonie (schweres UE) | n. e. vs. n. e. 0,03 [0,004; 0,24]; $p < 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Erkrankungen des Nervensystems (schweres UE) | n. e. vs. n. e. 0,41 [0,18; 0,96]; $p = 0,034$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunkt kategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering |

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Endpunkt kategorie | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---|---|-------------------------------------|
| Endpunkt | | |
| Effektmodifikator | Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) | |
| Subgruppe | Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunkt kategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. Der pU legt keine Berechnungen zum HR, KI sowie p-Wert vor. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|---|
| Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer | |
| Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich | – |
| Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer | |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs ▫ Alter (< 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Hypertonie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Nervensystems (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Übelkeit (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Stomatitis (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Epistaxis (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (UE) – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erbrechen (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich |
| Für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Endpunkte der Nebenwirkungen SUEs und schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. | |
| UE: unerwünschtes Ereignis | |

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 Endpunktkatoren 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 Endpunkt-kategorie 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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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 |

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.

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.

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.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie DESTINY-Gastric04 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Trastuzumab deruxtecan [online]. 2025 [Zugriff: 02.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7375/2025-07-03_AM-RL-XII_Tрастузумаб-дерукстекан_D-901.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Daiichi Sankyo. A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04); study DS8201-A-U306; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
4. Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) [online]. 2024 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934>.
5. Daiichi Sankyo. A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) [online]. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004559-34.
6. Daiichi Sankyo. A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507963-20-00>.
7. Shitara K, Van Cutsem E, Gumus M et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. N Engl J Med 2025; 393(4): 336-348.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503119>.
8. Daiichi-Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Onkovis. Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2023 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, AWMF-Registernummer: 032-009OL [online]. 2025 [Zugriff: 02.10.2025]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
12. Lordick F, Al-Batran S, Arnold D et al. Magenkarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 04.12.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
13. Beckmann L, Skipka G, Schulz A. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part I): Firth correction for Cox models in the case of zero events [online]. 2023 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://cen2023.github.io/home/data/ConferenceBook%201.1.pdf>.
14. Schulz A, Skipka G, Beckmann L. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part II): current and possible future strategies for time to event analyses and zero events [online]. 2023 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2023/23gmds079.shtml>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. Biometrics 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie |
|---|
| (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR oesophago OR gastroesophageal OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR gastric cancer) [Condition] AND (trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a) [Intervention/treatment] |

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie |
|--|
| (trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a) |

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie |
|--|
| trastuzumab deruxtecan, DS-8201a, DS8201a [Contain any of these terms] |

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Endpunkten

I Anhang B.1 Mortalität

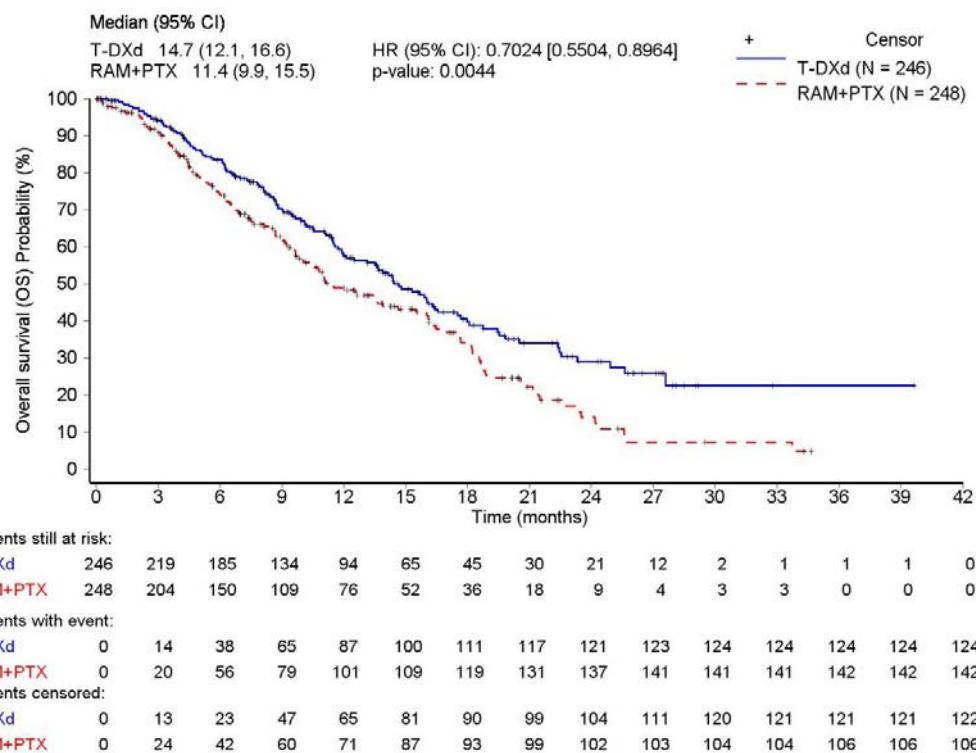


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024

I Anhang B.2 Nebenwirkungen

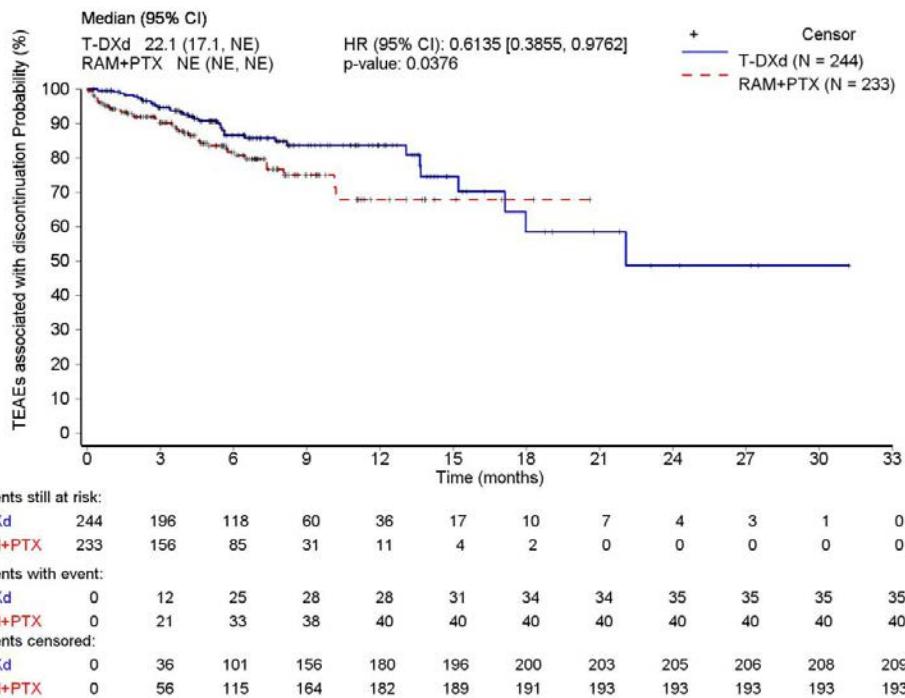


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) der RCT DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024

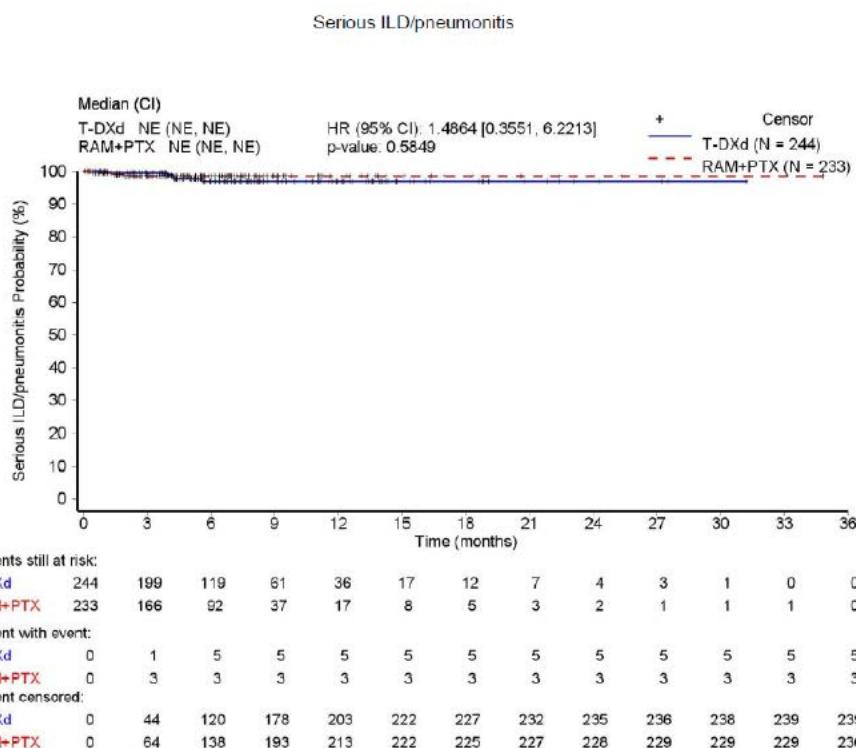


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt ILD / Pneumonitis (SUEs) der RCT DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| | DESTINY Gastric-04 | |
| Gesamtrate UEs | 244 (100) | 228 (97,9) |
| Gastrointestinal disorders | 199 (81,6) | 180 (77,3) |
| Nausea | 129 (52,9) | 47 (20,2) |
| Diarrhoea | 86 (35,2) | 66 (28,3) |
| Constipation | 66 (27,0) | 43 (18,5) |
| Vomiting | 64 (26,2) | 33 (14,2) |
| Abdominal pain | 39 (16,0) | 29 (12,4) |
| Dysphagia | 21 (8,6) | 16 (6,9) |
| Abdominal pain upper | 19 (7,8) | 18 (7,7) |
| Ascites | 16 (6,6) | 15 (6,4) |
| Abdominal distension | 14 (5,7) | 12 (5,2) |
| Stomatitis | 14 (5,7) | 31 (13,3) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 12 (4,9) | 9 (3,9) |
| Dyspepsia | 11 (4,5) | 11 (4,7) |
| Haemorrhoids | 3 (1,2) | 10 (4,3) |
| General disorders and administration site conditions | 167 (68,4) | 164 (70,4) |
| Asthenia | 74 (30,3) | 53 (22,7) |
| Fatigue | 58 (23,8) | 56 (24,0) |
| Pyrexia | 39 (16,0) | 34 (14,6) |
| Oedema peripheral | 25 (10,2) | 30 (12,9) |
| Malaise | 17 (7,0) | 10 (4,3) |
| Disease progression | 8 (3,3) | 18 (7,7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 153 (62,7) | 113 (48,5) |
| Decreased appetite | 98 (40,2) | 70 (30,0) |
| Hypoalbuminaemia | 39 (16,0) | 23 (9,9) |
| Hypokalaemia | 39 (16,0) | 21 (9,0) |
| Hyponatraemia | 15 (6,1) | 18 (7,7) |
| Hyperglycaemia | 13 (5,3) | 9 (3,9) |
| Hypocalcaemia | 13 (5,3) | 16 (6,9) |
| Hypomagnesaemia | 12 (4,9) | 9 (3,9) |
| Investigations | 149 (61,1) | 123 (52,8) |
| Neutrophil count decreased | 80 (32,8) | 74 (31,8) |
| White blood cell count decreased | 58 (23,8) | 43 (18,5) |

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| Weight decreased | 53 (21,7) | 26 (11,2) |
| Aspartate aminotransferase increased | 52 (21,3) | 26 (11,2) |
| Platelet count decreased | 50 (20,5) | 31(13,3) |
| Alanine aminotransferase increased | 35 (14,3) | 19 (8,2) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 25 (10,2) | 16 (6,9) |
| Lymphocyte count decreased | 23 (9,4) | 11 (4,7) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 22 (9,0) | 14 (6,0) |
| Blood bilirubin increased | 14 (5,7) | 14 (6,0) |
| Blood creatinine increased | 11 (4,5) | 6 (2,6) |
| Blood and lymphatic system disorders | 144 (59,0) | 134 (57,5) |
| Anaemia | 119 (48,8) | 103 (44,2) |
| Neutropenia | 43 (17,6) | 43 (18,5) |
| Thrombocytopenia | 18 (7,4) | 6 (2,6) |
| Leukopenia | 14 (5,7) | 12 (5,2) |
| Febrile neutropenia | 7 (2,9) | 11 (4,7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 96 (39,3) | 96 (41,2) |
| Cough | 31 (12,7) | 34 (14,6) |
| Interstitial lung disease | 20 (8,2) | 3 (1,3) |
| Pneumonitis | 19 (7,8) | 2 (0,9) |
| Dyspnoea | 17 (7,0) | 21 (9,0) |
| Hiccups | 14 (5,7) | 5 (2,1) |
| Epistaxis | 4 (1,8) | 34 (14,6) |
| Dysphonia | 1 (0,4) | 10 (4,3) |
| Infections and infestations | 90 (36,9) | 87 (37,3) |
| Pneumonia | 23 (9,4) | 13 (5,6) |
| COVID-19 | 22 (9,0) | 16 (6,9) |
| Urinary tract infection | 10 (4,1) | 11 (4,7) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 87 (35,7) | 94 (40,3) |
| Alopecia | 61 (25,0) | 62 (26,6) |
| Rash | 9 (3,7) | 11 (4,7) |
| Nervous system disorders | 62 (25,4) | 114 (48,9) |
| Dizziness | 15 (6,1) | 3 (1,3) |
| Headache | 10 (4,1) | 14 (6,0) |
| Dysgeusia | 8 (3,3) | 11 (4,7) |
| Peripheral sensory neuropathy | 8 (3,3) | 35 (15,0) |

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| SOC ^b | | |
| PT ^b | | |
| Neuropathy peripheral | 7 (2,9) | 24 (10,3) |
| Paraesthesia | 4 (1,8) | 14 (6,0) |
| Neurotoxicity | 3 (1,2) | 12 (5,2) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 41 (16,8) | 63 (27,0) |
| Back pain | 10 (4,1) | 18 (7,7) |
| Arthralgia | 6 (2,5) | 11 (4,7) |
| Myalgia | 4 (1,6) | 12 (5,2) |
| Hepatobiliary disorders | 21 (8,6) | 17 (7,3) |
| Psychiatric disorders | 21 (8,6) | 23 (9,9) |
| Insomnia | 14 (5,7) | 15 (6,4) |
| Vascular disorders | 18 (7,4) | 56 (24,0) |
| Hypertension | 6 (2,5) | 44 (18,9) |
| Cardiac disorders | 16 (6,6) | 12 (5,2) |
| Eye disorders | 14 (5,7) | 15 (6,4) |
| Renal and urinary disorders | 12 (4,9) | 31 (13,3) |
| Proteinuria | 0 (0) | 17 (7,3) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 8 (3,3) | 26 (11,2) |
| Infusion related reaction | 0 (0) | 10 (4,3) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 4 (1,6) | 12 (5,2) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 27.1, SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A Anhang G übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| DESTINY Gastric-04 | | |
| Gesamt-SUEs | 100 (41,0) | 101 (43,3) |
| Gastrointestinal disorders | 39 (16,0) | 41 (17,6) |
| Infections and infestations | 23 (9,4) | 26 (11,2) |
| Pneumonia | 10 (4,1) | 8 (3,4) |
| Blood and lymphatic system disorders | 21 (8,6) | 14 (6,0) |
| Anaemia | 12 (4,9) | 8 (3,4) |
| General disorders and administration site conditions | 20 (8,2) | 22 (9,4) |
| Disease progression | 8 (3,3) | 18 (7,7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 18 (7,4) | 12 (5,2) |
| Investigations | 12 (4,9) | 10 (4,3) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A Anhang G übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| | DESTINY Gastric-04 | |
| Gesamtzahl schwere UEs (CTCAE ≥ 3) | 166 (68,0) 172 (73,8) | |
| Blood and lymphatic system disorders | 76 (31,1) | 80 (34,3) |
| Anaemia | 56 (23,0) | 48 (20,6) |
| Neutropenia | 23 (9,4) | 31 (13,3) |
| Febrile neutropenia | 7 (2,9) | 11 (4,7) |
| Investigations | 70 (28,7) | 69 (29,6) |
| Neutrophil count decreased | 50 (20,5) | 53 (22,7) |
| Platelet count decreased | 17 (7,0) | 8 (3,4) |
| White blood cell count decreased | 17 (7,0) | 25 (10,7) |
| Gastrointestinal disorders | 53 (21,7) | 50 (21,5) |
| Nausea | 13 (5,3) | 0 (0) |
| Vomiting | 10 (4,1) | 3 (1,3) |
| General disorders and administration site conditions | 34 (13,9) | 34 (14,6) |
| Fatigue | 10 (4,1) | 3 (1,3) |
| Disease progression | 8 (3,3) | 18 (7,7) |
| Metabolism and nutrition disorders | 32 (13,1) | 23 (9,9) |
| Hypokalaemia | 20 (8,2) | 8 (3,4) |
| Infections and infestations | 26 (10,7) | 25 (10,7) |
| Pneumonia | 12 (4,9) | 7 (3,0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 19 (7,8) | 12 (5,2) |
| Nervous system disorders | 8 (3,3) | 16 (6,9) |
| Hepatobiliary disorders | 5 (2,0) | 10 (4,3) |
| Vascular disorders | 2 (0,8) | 26 (11,2) |
| Hypertension | 1 (0,4) | 25 (10,7) |

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A Anhang G übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| | DESTINY Gastric-04 | |
| Gesamtzahl Abbrüche wegen UEs | 35 (14,3) | 40 (17,2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 20 (8,2) | 5 (2,1) |
| Interstitial lung disease | 10 (4,1) | 2 (0,9) |
| Pneumonitis | 9 (3,7) | 1 (0,4) |
| Respiratory failure | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Epistaxis | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Pulmonary embolism | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Gastrointestinal disorders | 4 (1,6) | 11 (4,7) |
| Abdominal pain | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Ascites | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Intestinal obstruction | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 1 (0,4) | 3 (1,3) |
| Dysphagia | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Gastric haemorrhage | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Gastric perforation | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 0 (0) | 1 (0,4) |
| General disorders and administration site conditions | 3 (1,2) | 3 (1,3) |
| Asthenia | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Death | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Sudden death | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Disease progression | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Infections and infestations | 2 (0,8) | 2 (0,9) |
| Pneumonia | 2 (0,8) | 1 (0,4) |
| Infection | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Blood and lymphatic system disorders | 1 (0,4) | 2 (0,9) |
| Thrombocytopenia | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Febrile neutropenia | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Hepatobiliary disorders | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Drug-induced liver injury | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Investigations | 1 (0,4) | 4 (1,7) |
| Ejection fraction decreased | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Neutrophil count decreased | 0 (0) | 3 (1,3) |
| Platelet count decreased | 0 (0) | 1 (0,4) |

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------------------------|
| | Trastuzumab deruxtecan N = 244 | Ramucirumab + Paclitaxel N = 233 |
| | | |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Decreased appetite | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 1 (0,4) | 3 (1,3) |
| Lymphangiosis carcinomatosa | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Gastric neoplasm | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Tumour haemorrhage | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Renal and urinary disorders | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Pyelocaliectasis | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Immune system disorders | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Drug hypersensitivity | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 0 (0) | 2 (0,9) |
| Infusion related reaction | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Limb injury | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Nervous system disorders | 0 (0) | 7 (3,0) |
| Neuropathy peripheral | 0 (0) | 5 (2,1) |
| Neurotoxicity | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Peripheral sensory neuropathy | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 (0) | 1 (0,4) |
| Nail toxicity | 0 (0) | 1 (0,4) |

a. MedDRA-Version 27.1, SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A Anhang G übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen

Tabelle 24: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Trastuzumab deruxtecan | | Ramucirumab + Paclitaxel | | Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel |
|---|--|---|--|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | | |
| DESTINY-Gastric04 | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| SUEs | 244 | 13,7 [6,6; n. b.] 100 (41,0) | 233 | 8,0 [6,2; 11,2] 101 (43,3) | 0,87 [0,66; 1,15]; 0,330 |
| schwere UEs ^b | 244 | 2,3 [1,6; 3,5] 166 (68,0) | 233 | 1,6 [1,0; 2,2] 172 (73,8) | 0,79 [0,64; 0,98]; 0,034 |

a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+ / ISH+); p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+ / ISH+)
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) beschrieben.“

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®)

Enhertu® muss von einer Ärztin oder einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin oder eines Arztes angewendet werden, die/der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu® (T-DXd) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab emtansin. Enhertu® darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab emtansin ersetzt werden.“

Auswahl der Patienten*innen

*Patient*innen, die mit T-DXd gegen ein Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von ≥2 durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.“*

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Enhertu® beträgt 6,4 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.“

Prämedikation

*Enhertu® ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu®); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu® sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT3-*

Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in der Fachinformation von Enhertu® aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu® erfordern. Die Dosis von Enhertu® darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation von Enhertu®)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Enhertu® genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Enhertu®)

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu® (T-DXd) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab emtansin.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

*Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu®). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation einer Pneumologin oder eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Corticosteroidbehandlung in*

Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5 \text{ mg/kg/Tag}$ Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu® muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 der Fachinformation wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Corticosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. $\geq 1 \text{ mg/kg/Tag}$ Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Corticosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu® muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®).

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Enhertu® berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu® und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu® eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Vor Beginn der Enhertu®-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA[multigated acquisition]-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu® dauerhaft abzusetzen. Enhertu® muss bei Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®).

Embryofetale Toxizität

Enhertu® kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der

Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu®, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation von Enhertu®).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Enhertu®-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu® und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation von Enhertu®).

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

*Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patient*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Enhertu® bei Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation von Enhertu®).*

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- *nach Aufforderung durch die European Medicines Agency (EMA)*
- *jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).*

*Für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels sind zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich. Vor der Markteinführung von T-DXd in jedem Mitgliedstaat muss der MAH den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal, Therapiepass für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für Medikationsfehler bedingt durch Produktverwechslungen), einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.*

Das Schulungsprogramm zielt auf Folgendes ab:

- I) frühzeitige Erkennung einer ILD/Pneumonitis, um eine sofortige angemessene Behandlung zu ermöglichen und eine Verschlimmerung der Erkrankung zu verhindern,
- II) Verbesserung des Bewusstseins von Ärzt*innen und medizinischem Fachpersonal für das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Produktverwechslungen aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Trastuzumab-haltiger Produkte und von Trastuzumab emtansin

*Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem T-DXd in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie T-DXd verabreichen bzw. erhalten, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten: Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis, Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern, Therapiepass.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| II Tabellenverzeichnis | II.3 |
| II Abbildungsverzeichnis | II.4 |
| II Abkürzungsverzeichnis | II.5 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)..... | II.6 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | II.6 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.6 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.6 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.6 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU | II.11 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.15 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.15 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung | II.15 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16 | II.16 |
| II 2.1 Behandlungsdauer | II.16 |
| II 2.2 Verbrauch..... | II.16 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | II.17 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.17 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten..... | II.17 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung | II.18 |
| II 2.7 Versorgungsanteile | II.19 |
| II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....II.20 | II.20 |
| II 4 Literatur..... | II.21 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.15 |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.18 |

II Abbildungsverzeichnis

Seite

| | |
|---|------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.7 |
|---|------|

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|---|
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEJ | gastroösophagealer Übergang |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| KOF | Körperoberfläche |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| TRM | Tumorregister München |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nachvollziehbar und plausibel dar.

Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie wird laut Fachinformation [1] angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem humanem-epidermalem-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Erwachsene, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.

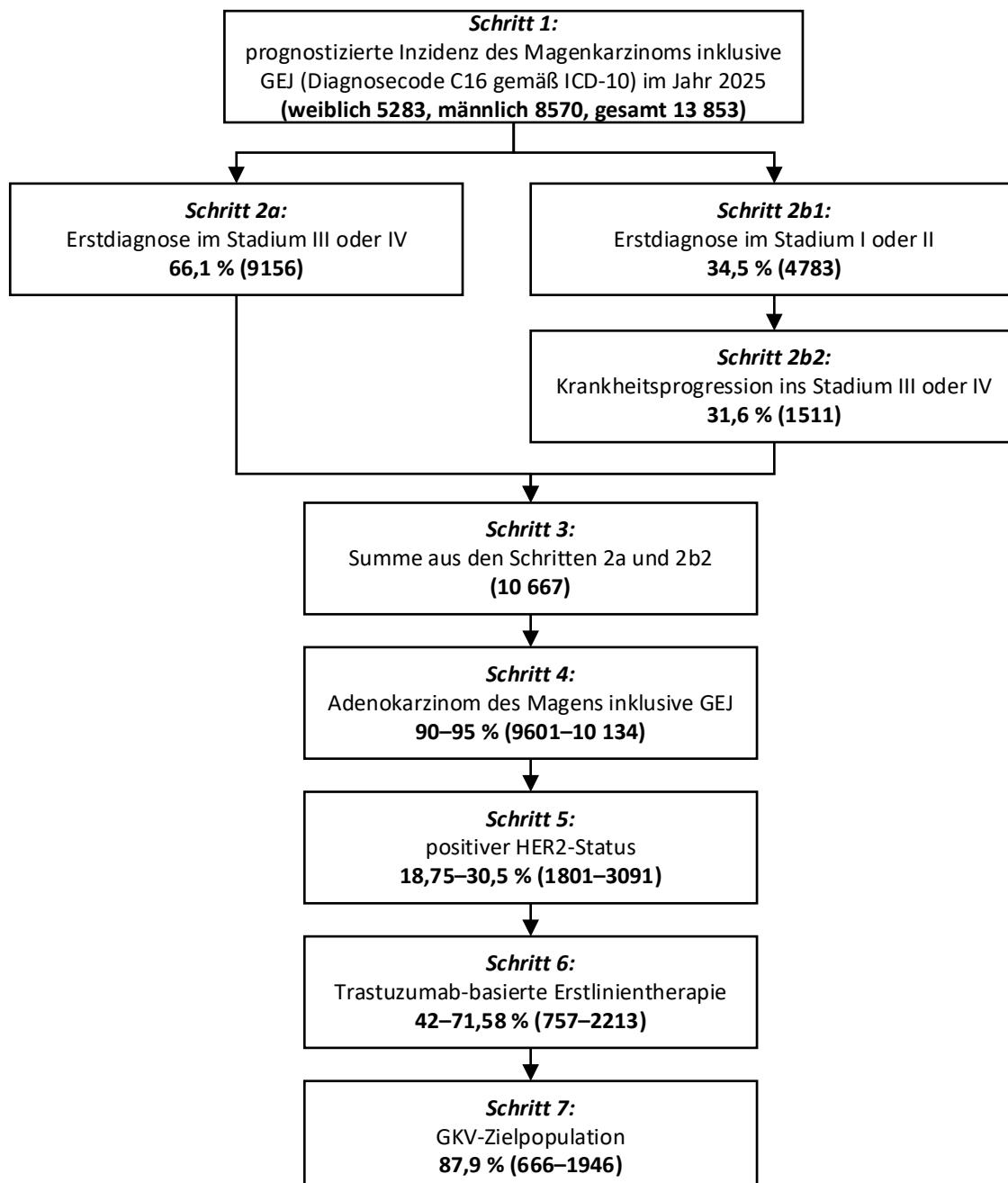
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit Progress nach einer Erstlinie mit einem Trastuzumab-basierten Therapieschema ein hoher therapeutischer Bedarf an spezifischen gegen HER2-positiv-gerichteten Therapieoptionen, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, einer verbesserten Symptomkontrolle, einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und zum Erhalt der Lebensqualität beitragen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler

Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2025

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 [2] die geschlechtsspezifischen

Fallzahlen zur Inzidenz des Magenkarzinoms (inklusive Karzinome des GEJ) über den Diagnosecode C16.- (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2017 bis 2022. Der Diagnosecode für Karzinome des GEJ ist hierbei über die Codierung C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia) unter den Magenkarzinomen (C16.-) subsumiert.

Anschließend bildet der pU die durchschnittliche geschlechtsübergreifende Wachstumsrate pro Jahr (-1,7 %), die er auf die Fallzahl aus dem Jahr 2022 überträgt. So extrapoliert er die ermittelten Inzidenzen bis in das Jahr 2025 und prognostiziert eine Inzidenz von 13 853 Patientinnen und Patienten (geschlechtsspezifische Fallzahlen auf Basis geschlechtsübergreifender Wachstumsrate; weiblich: 5283; männlich: 8570).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium

Der pU operationalisiert das laut Anwendungsgebiet fortgeschrittene Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) über Patientinnen und Patienten in den Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den UICC-Stadien III und IV ermittelt er über 2 Patientengruppen: Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im Stadium III oder IV bei Erstdiagnose (Schritt 2a) sowie Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I oder II im Krankheitsverlauf in das Stadium III oder IV progrediert (Schritte 2b1 und 2b2).

Hierfür entnimmt der pU dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aus dem Jahr 2023 [3] die folgenden geschlechtsspezifischen Angaben zur Stadienverteilung (bezogen auf Fälle mit bekanntem Stadium) gemäß der Stadieneinteilung nach UICC bei Erstdiagnose (8. Auflage [4]):

- Stadium I: weiblich 20 %; männlich 18 %
- Stadium II: weiblich 17 %; männlich 15 %
- Stadium III: weiblich 26 %; männlich 30 %
- Stadium IV: weiblich 37 %; männlich 38 %

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose

Der pU überträgt die geschlechtsspezifischen Anteile der Stadien III und IV [3] auf die entsprechenden Anzahlen aus Schritt 1. Die daraus resultierende Anzahl entspricht in Summe einem Anteil von 66,1 % (gewichtetes Mittel) an der gesamten Anzahl aus Schritt 1.

Schritt 2b1: Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im frühen Stadium bei Erstdiagnose

Analog zum Vorgehen in Schritt 2a ermittelt der pU für Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I oder II befinden, einen gewichteten Mittelwert von 34,5 % [3].

Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression ins fortgeschrittene Stadium

Der pU zieht eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [5] zu 12 292 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 heran, in der die Zeit bis zum Auftreten des 1. Progressionsereignisses nach Erstdiagnose analysiert wurde. Der pU entnimmt die kumulative Inzidenz jeweils für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 15 Jahren ein Lymphknotenrezidiv erleiden (1,4 %) oder Metastasen entwickeln (30,2 %). Die Summe dieser Anteilswerte (31,6 %) multipliziert der pU anschließend mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium I oder II (Schritt 2b1) um diejenigen abzubilden, die aus den Stadien I und II in die Stadien III oder IV übergehen.

Schritt 3: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b2

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 2a und 2b2. Er gibt somit eine Anzahl von 10 667 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom (inklusive GEJ) an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ

Der pU nimmt eine Eingrenzung auf die Patientinnen und Patienten vor, die an einem Adenokarzinom des Magens bzw. GEJ erkrankt sind. Hierfür legt der pU eine Spanne von 90 % bis 95 % zugrunde, die bereits vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Ramucirumab (Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ) aus dem Jahr 2015 genutzt wurde [6] und in weiteren Quellen genannt wird [7-9].

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status entnimmt der pU aus 3 Quellen [10-12] und legt insgesamt eine Spanne von 18,75 % bis 30,5 % zugrunde.

Für die Untergrenze greift der pU auf den HER2-Monitor der Medizinischen Hochschule Hannover [10] zurück. Dabei handelt es sich laut pU um eine Datenbank für die interne Qualitätssicherung von pathologischen Instituten und zur Dokumentation des HER2-Status. Eine Abfrage des HER2-Monitors des pU zum Datenstand 26.03.2025 ergibt für das Magenkarzinom auf Basis von Angaben aus 20 Instituten einen positiven HER2-Status in 1133 von insgesamt 6044 Fällen (18,75 %).

Den Wert der oberen Grenze entnimmt der pU aus einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland von Baretton et al. [12], in der 2761 Biopsate von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens inklusive des GEJ aus 50 Pathologiezentren über einen Zeitraum von 2013 bis 2015 untersucht wurden. Bei 2033 Biopsaten lag ein auswertbares und interpretierbares Ergebnis zum HER2-Status vor, davon bei 1554 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens und 479 mit Adenokarzinom des GEJ. Ein positiver HER2-Status lag bei 19,8 % (Adenokarzinom des Magens) bzw. 30,5 % (Adenokarzinom des GEJ) der Biopsate vor. Den letzteren Wert zieht der pU als Obergrenze heran.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten, für die Trastuzumab deruxtecan nach 1 vorhergehenden Trastuzumab-basierten Therapieschema in der Erstlinientherapie infrage kommt, über diejenigen, die nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie erhalten. Hierfür gibt er eine Anteilsspanne von 42 % bis 71,58 % an. Der pU nimmt zunächst an, dass in der Erstlinientherapie nahezu alle Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und positivem HER2-Status mit Trastuzumab behandelt werden. Hierzu verweist er u. a. auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zum Magenkarzinom (August 2025) [13] sowie auf die S3-Leitlinie zum Adenokarzinom des Magens und des GEJ (Mai 2025) [14].

Für die untere Grenze greift der pU auf die ToGA-Studie [15] zurück, eine internationale Phase-III-Studie für eine Erstlinientherapie mit Trastuzumab bei Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven inoperablen lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Demnach erhielten 122 (42 %) Patientinnen und Patienten im Trastuzumab-Arm ($n = 294$) nach einem Krankheitsprogress eine Zweitlinientherapie.

Den Anteilswert der oberen Grenze ermittelt der pU anhand einer retrospektiven Routinedatenanalyse von Barzi et al. [16] zu Behandlungsmustern und -kosten bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Magenkarzinom (inklusive C16.0 gemäß ICD-10) nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie in den USA. Als Datenquelle diente die IQVIA PharMetrics Plus Datenbank mit Angaben zu mehr als 190 Millionen kommerziell Versicherten im Alter von bis zu 65 Jahren für den Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2019. Aufgrund fehlender klinischer Angaben in den Abrechnungsdaten, wurde ein HER2-positiver Status durch die Inanspruchnahme einer anti-HER2-gerichteten Therapie approximiert. Das Ende der Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie war definiert durch eine Behandlungslücke von mindestens 60 Tagen oder

durch den Beginn einer anderen Arzneimitteltherapie. Die Beobachtungsdauer vom Abschluss der Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie bis zum Ende der Datenverfügbarkeit oder des Leistungsanspruches betrug im Median 7,11 Monate. In der Analyse ergibt sich eine Anzahl von 190 Patientinnen und Patienten mit Beendigung einer vorangegangenen Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, von denen 136 (71,58 %) eine Zweitlinientherapie begonnen haben.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,9 % [17,18]. Übertragen auf die Anzahlen aus Schritt 6 ergeben sich 666 bis 1946 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Anzahl in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze unsicher, während die Obergrenze überschätzt ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus dem früheren Verfahren zu Trastuzumab deruxtecan im gleichen Anwendungsgebiet.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2025

Es ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des ZfKD in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2023 vorliegen, die nicht in die Prognose des pU eingegangen sind. Die aktualisierten Inzidenzdaten des ZfKD umfassen für die vom pU herangezogenen Jahre jeweils eine höhere Fallzahl [19].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium

Der pU berücksichtigt im Rahmen seiner Herleitung sowohl Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung über das Stadium IV als auch solche mit lokal fortgeschrittener Erkrankung über das Stadium III. Mit Bezug auf letztere Patientengruppe wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet lediglich diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen eine inoperable lokal fortgeschrittene Erkrankung vorliegt. Durch das Vorgehen des pU wird damit implizit angenommen, dass bei allen Patientinnen und Patienten im Stadium III eine inoperable lokal fortgeschrittene Erkrankung vorliegt. Eine Unterscheidung zwischen operabler und inoperabler Erkrankung nimmt er nicht vor. Den Empfehlungen der DGHO zum Magenkarzinom lässt sich jedoch entnehmen, dass auch eine radikale Resektion im Stadium III angestrebt wird [13].

Zudem nimmt der pU für alle Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV implizit an, dass für 100 % eine palliative Erstlinienbehandlung infrage kommt. Für Patientinnen und

Patienten im Stadium IV ist diese Annahme im Sinne eines Maximalansatzes als obere Grenze nachvollziehbar. Die vollumfängliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium III bei Diagnose zur Abbildung derjenigen mit einer lokal fortgeschrittenen inoperablen Erkrankung (siehe vorheriger Absatz) führt jedoch zu einer Überschätzung.

Zu den Schritten 2a und 2b1: Erstdiagnose in den Stadien I bis IV

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen (Schritt 2a) bzw. im frühen Stadium (Schritt 2b1) legt der pU Angaben aus dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [3] zugrunde. Der pU schließt für die Berechnung des Anteilwerts Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit aus, für die gemäß der RKI-Daten keine Angaben zum Stadium verfügbar sind (Frauen: 64 %; Männer: 61 %). Der pU geht damit implizit davon aus, dass die Stadienverteilung bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum Stadium. Es besteht eine Unsicherheit, inwieweit diese Annahme zutrifft.

Zu Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression ins fortgeschrittene Stadium

Der pU ermittelt anhand einer Publikation des TRM [5] den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression ins fortgeschrittene Stadium, indem er Angaben zu Patientinnen und Patienten heranzieht, die Metastasen entwickeln und zu denjenigen, die ein Lymphknotenrezidiv erleiden. Einerseits können Patientinnen und Patienten von mehreren der separat betrachteten Progressionsereignissen betroffen sein. Andererseits wird in der Publikation des TRM [5] darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Dies führt insgesamt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens inklusive GEJ

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ legt der pU eine Spanne für beide Tumorlokalisierungen zugrunde. Wie bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) thematisiert, liegen Hinweise dafür vor, dass die Anteilswerte des Adenokarzinoms in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung abweichen können [20,21]. Bei einer gemeinsamen Betrachtung von Karzinomen des Magens und des GEJ ergibt sich demnach eine Unsicherheit, da die Histologieverteilung der jeweiligen Tumorlokalisierung unterschiedlich hoch ausgeprägt sein kann.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status

Der Anteilwert der unteren Grenze zu Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status basiert auf einer Abfrage des pU zum HER2-Monitor. Dem vom pU vorgelegten Auszug zur Abfrage [10] lassen sich jedoch – bis auf die Erkrankung des Magenkarzinoms – kaum weitere Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Patientenpopulation ziehen. Dies führt zu

Unsicherheit. Es bleibt beispielsweise unklar, ob Karzinome des GEJ miterfasst wurden und zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf der HER2-Status ermittelt wurde. So kann es z. B. nach dem Einsatz von Trastuzumab (siehe unten zu Schritt 6) zu einem Verlust des positiven HER2-Status kommen, worauf u. a. in der S3-Leitlinie sowie in den Empfehlungen der DGHO zum Magenkarzinom und GEJ hingewiesen wird [13,14,22].

Auch die Publikation von Baretton et al. [12], die der pU für den Anteilswert der oberen Grenze heranzieht, ist mit Unsicherheiten bezüglich der zugrunde liegenden Patientenpopulation verbunden. Analog zur obigen Quelle ist unklar, zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf der HER2-Status ermittelt wurde. Des Weiteren bezieht sich der vorgelegte Anteilswert ausschließlich auf metastasierte Adenokarzinome des GEJ.

Insgesamt sind die vom pU vorgebrachten Quellen zur Schätzung des Anteils an HER2-positiven Karzinomen – insbesondere aufgrund ihrer fraglichen Übertragbarkeit – mit Unsicherheit behaftet. Generell ist – in Anlehnung an Bewertungsschritt 4 – darauf hinzuweisen, dass bei separater Betrachtung der beiden Tumorlokalisationen (Magen bzw. GEJ) die Häufigkeit eines positiven HER2-Status unterschiedlich ist [12] und eine getrennte Betrachtung im Rahmen der Berechnung (siehe dazu auch das Addendum zur Dossierbewertung zu Nivolumab [23]) sinnvoll erscheint, um sich der Zielpopulation bestmöglich anzunähern.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie

In den vom pU gelieferten Quellen [15,16] handelt es sich um Angaben zu Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zweitlinientherapie erhalten haben (Untergrenze) bzw. die nach Beendigung einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie begonnen haben (Obergrenze). Er setzt diese mit denjenigen gleich, für die Trastuzumab deruxtecan infrage kommt. Es sollte jedoch eine Obergrenze mit allen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie und einem Fortschreiten der Erkrankung laut Anwendungsgebiet ermittelt werden, um möglichst alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zu erfassen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass vor dem Einsatz von Trastuzumab deruxtecan eine erneute Prüfung des HER2-Status empfohlen wird [13,14,22].

Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der vom pU gewählten Anteilswerte auf die deutsche GKV-Population fraglich. Beispielsweise handelt es sich bei der von Barzi et al. [16] betrachteten Studienpopulation um Personen mit einem kommerziellen Versicherungsvertrag, die maximal 65 Jahre alt sind, während dem RKI-Bericht für Deutschland zu entnehmen ist, dass das Erkrankungsalter im Jahr 2020 im Median bei 71 Jahren (Männer) bzw. 75 Jahren (Frauen) lag [24]. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit des Anteilswertes der Obergrenze auf die Population aus Schritt 5 fraglich, insbesondere da der

Anteilswert sich auf Patientinnen und Patienten mit Beendigung einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie bezieht (n = 190). Für die umfassendere Patientenpopulation derjenigen mit und ohne Beendigung einer solchen Erstlinientherapie wird in der Publikation eine Anzahl von 298 Patientinnen und Patienten ausgewiesen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vorliegende Zielpopulation (Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben) wurde bereits im Rahmen der Fragestellung 1 des Verfahrens zu Trastuzumab deruxtecan aus dem Jahr 2023 bewertet [25]. Dem damaligen Beschluss zu den Patientenzahlen (ca. 360 bis 600 Patientinnen und Patienten) [26] liegt die damalige Schätzung des pU zugrunde [27], die als tendenzielle Unterschätzung bewertet wurde [25]. Maßgebliche Gründe für die damalige Unterschätzung waren:

- Fehlende Berücksichtigung der Zeiträume größer 5 Jahre bei der kumulativen Inzidenz der Krankheitsprogression
- Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen zwar keine Fernmetastasen vorliegen, aber deren Tumor im lokal fortgeschrittenen Stadium inoperabel ist
- Erfassung von Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Zweitlinientherapie erhalten haben (anstelle von Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach einer vorangegangenen Trastuzumab-basierten Therapie)

Die nun vorgelegten Patientenzahlen (666 bis 1946 Patientinnen und Patienten) liegen deutlich höher. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass der pU sein Vorgehen zur Schätzung der Patientenzahlen u. a. hinsichtlich 2 der oben genannten Aspekte geändert hat: Neben UICC-Stadium IV berücksichtigt der pU zusätzlich das UICC-Stadium III. Außerdem bezieht er einen 15-Jahreszeitraum bei der kumulativen Inzidenz der Krankheitsprogression ein. Darüber hinaus hat der pU Datenaktualisierungen vorgenommen und berücksichtigt nun beim Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit positivem HER2-Status (siehe Schritt 5) als obere Grenze einen höheren Anteilswert spezifisch für die Tumorlokalisation im GEJ. Wie bereits oben im Rahmen der Bewertung beschrieben, ist die aktuelle Anzahl zumindest für die Obergrenze überschätzt. Maßgeblich hierfür sind die vollumfängliche Berücksichtigung des UICC-Stadium III, die Zugrundelegung einer gemeinsamen Spanne für das Vorliegen eines positiven HER2-Status unabhängig von der Tumorlokalisation und die in diesem Zuge mögliche Änderung des positiven HER2-Status nach 1 vorherigen Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die damals fehlende Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Karzinom in der GKV-Zielpopulation eine – verglichen

mit den Angaben des pU – deutlich geringere Anzahl umfasst. Die im vorherigen Beschluss [26] genannte Anzahl der Zielpopulation (ca. 360 bis 600 Patientinnen und Patienten) wird daher als eine geeignetere Annäherung an die Größe der GKV-Zielpopulation angesehen als die aktuell ermittelte Anzahl (666 bis 1946 Patientinnen und Patienten).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht bei seiner Schätzung der zukünftigen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 davon aus, dass deren Anteil an der Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ in den nächsten Jahren konstant bleibt. Analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der prognostizierten Inzidenz (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) schätzt der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom (inklusive GEJ) anhand der von ihm ermittelten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von –1,7 %.

Für das Jahr 2030 schätzt der pU im Vergleich zu dem Jahr 2025 einen Rückgang auf 613 bis 1787 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|--|--|--|
| Trastuzumab deruxtecan | Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben ^b | 666–1946 | Die Angabe des pU zur Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet, während die Obergrenze überschätzt ist. |

a. Angaben des pU
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.
GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Trastuzumab deruxtecan die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Docetaxel oder
- Irinotecan oder
- Paclitaxel oder
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel an, sodass die entsprechenden Angaben zu den übrigen vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen und eine entsprechende Kommentierung in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 entfällt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da sowohl für Trastuzumab deruxtecan als auch für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in den Fachinformationen [1,28] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU geht für Trastuzumab deruxtecan von einer Gabe mittels intravenöser Infusionslösung alle 3 Wochen aus [1]. Für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ramucirumab [28].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Trastuzumab deruxtecan sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel entsprechen den Fachinformationen [1,28].

Der Verbrauch von Trastuzumab deruxtecan und Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht, der Verbrauch von Paclitaxel richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die durchschnittliche KOF von $1,91 \text{ m}^2$ berechnet der pU unter Verwendung der DuBois-Formel und der durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene (77,7 kg, 172,5 cm) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [29].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab deruxtecan und von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt [1,28,30], sind nachvollziehbar.

Für Trastuzumab deruxtecan und für Ramucirumab können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die Überwachung von Laborwerten oder kardiologischer Parameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben und die der pU nicht veranschlagt [1,30].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [31].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Trastuzumab deruxtecan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patienten in Höhe von 126 457,08 € und für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in Höhe von 100 188,21 €. Für beide Therapien bestehen die Jahrestherapiekosten aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für beide Therapien plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für beide Therapien höher liegen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Zu bewertende Therapie | | | | | | | | | | | |
| Trastuzumab deruxtecan | Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben | 124 560,51 | 156,57 | 1740,00 | 126 457,08 | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. | | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | | | | | |
| Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel | Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben | 91 751,40 | 1936,81 | 6500,00 | 100 188,21 | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. | | | | | |
| Docetaxel | keine Angaben | | | | | – | | | | | |
| Irinotecan | keine Angaben | | | | | – | | | | | |
| Paclitaxel | keine Angaben | | | | | – | | | | | |
| a. Angaben des pU | | | | | | | | | | | |
| GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | | | | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil von Trastuzumab deruxtecan. Er geht davon aus, dass im Versorgungsalltag u. a. aufgrund von Kontraindikationen und Patientenpräferenzen ein maximaler Marktanteil innerhalb der Zielpopulation nicht erreicht wird. Laut pU kann von einer überwiegenden Anwendung von Trastuzumab deruxtecan im ambulanten Bereich ausgegangen werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Daiichi Sankyo. Enhertu100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 01.10.2025]. URL:
<https://www.fachinfo.de/fi/detail/023770/enhertu-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen des Magenkarzinoms (C16) in den Jahren 2017 bis 2022. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
4. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
5. Tumorregister München. ICD-10 C16: Magenkarzinom - Survival [online]. 2022. URL:
https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab [online]. 2015 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf.
7. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
8. American Cancer Society. Stomach Cancer - Last Revised: 22.01.2021 [online]. 2021. URL:
<https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>.
9. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol 2019; 14(1): 26-38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>.

10. Medizinische Hochschule Hannover. HER2-Monitor [online]. 2025. URL: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor>.
11. Haffner I, Schierle K, Raimundez 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* 2021; 39(13): 1468-1478.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.02761>.
12. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch* 2019; 474(5): 551-560. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02541-9>.
13. Lordick F, Al-Batran S, Arnold D et al. Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom. Stand: August 2025 [online]. 2025. URL:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Awmf. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL [online]. 2025. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
15. 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* 2010; 376(9742): 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
16. Barzi A, Lin F, Song J et al. Real-World Treatment Patterns and Economic Burden Following First-Line Trastuzumab in Patients with Metastatic Gastric Cancer in the USA. *Drugs - Real World Outcomes* 2023; 10(3): 395-404. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00378-y>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März 2025 [online]. 2025. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistikken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistikken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.

18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 20. Dezember 2024 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C16 [online]. 2024 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-32>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-131>.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 05.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – 2. Addendum zum Auftrag A21-146 [online]. 2022 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-13_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a21-146_v1-0.pdf.
24. Robert K-I. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab-Deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-08_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie) [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7375/2025-07-03_AM-RL-XII_Tрастузумаб-деруксан_D-901.pdf.

27. Daiichi Sankyo Deutschland. Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/921/#dossier>.

28. Lilly Deutschland. Fachinformation Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025 [online]. 2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.

29. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

30. Ever Valinjact. Paclitaxel EVER Pharma 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019 [online]. 2019. URL: https://www.everpharma.com/ger/wp-content/uploads/sites/4/2019/10/Fachinformation_EVER_Paclitaxel-6-mgml-20201207.pdf.

31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/арзнеимittel/rahmenvertraeg_e/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.