

Trastuzumab-Deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-08

Version: 1.0

Stand: 26.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1546

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

03.02.2023

Interne Projektnummer

A23-08

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

- Philip Böhler
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Merlin Bittlinger
- Tobias Effertz
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Regine Potthast

Schlagwörter

Trastuzumab Deruxtecan, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03329690

Keywords

Trastuzumab Deruxtecan, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03329690

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..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
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:

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

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 03.02.2023 übermittelt.

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 erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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.

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 6	<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 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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 Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie.....	I.16
I 4.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.16
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.17
I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie	I.18
I 5.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.18
I 5.2 Studiencharakteristika der Studie DESTINY-Gastric01.....	I.18
I 5.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.21
I 6 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	I.22
I 7 Literatur.....	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.26
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.27

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.5
Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.11
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.19
Tabelle 6: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.22

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	gastroösophagealer Übergang
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

c. Gemäß G-BA wird in Leitlinien für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Gemäß G-BA werden im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gemäß G-BA gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Argumentation des pU ist zur Begründung der Abweichung nicht geeignet

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

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

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

Studienpool

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

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

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

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie

Vom pU vorgelegte Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02

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

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

Vom pU vorgelegte Studien zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie

Vom pU vorgelegte Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02

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

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

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

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

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

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

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

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

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

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf 2 separate Beratungsgespräche aus dem Jahr 2021 [2,3], in denen vom G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie zum einen für die

Patientenpopulation mit einer Trastuzumab-basierten Vortherapie (vgl. Fragestellung 1) und zum anderen für die Patientenpopulation mit mindestens 2 Vortherapien einschließlich einer Anti-HER2-Therapie (vgl. Fragestellung 2) festgelegt wurde. Die jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen denjenigen, die vom G-BA für die beiden Fragestellungen der vorliegenden Bewertung nach Dossiereinreichung (Februar 2023 [4]) festgelegt wurden (siehe Tabelle 4). Die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

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

Aus Sicht des pU ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Fragestellung 2 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die neben Trifluridin/Tipiracil zusätzlich auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als Therapieoptionen beinhaltet. Als Begründung führt der pU an, dass es derzeit keine zielgerichtete HER2-spezifische Standardtherapie zur Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens und des GEJ ab der Zweitlinientherapie gebe. Daher müsse auf nicht gegen HER2-gerichtete Therapien zurückgegriffen werden (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und ab der Drittlinientherapie zusätzlich Trifluridin/Tipiracil). Die nach 2 oder mehr Vortherapien zuvor jeweils ungenutzten Therapieoptionen besitzen aus Sicht des pU einen Stellenwert in der folgenden Therapielinie. Dies gehe aus Sicht des pU aus der Studie Shitara 2018 [5] zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit einer bestmöglichen unterstützenden Behandlung (Best supportive Care, BSC) gegenüber Placebo in Kombination mit BSC hervor, in der wenige Patientinnen und Patienten eine Remission zeigen würden und nach der Gabe von Trifluridin/Tipiracil unter anderem Ramucirumab-haltige Therapien erhielten. Mit Verweis auf verschiedene Studien [6-10] ist nach Einschätzung des pU neben Trifluridin/Tipiracil insbesondere für Irinotecan Evidenz für den Einsatz ab der Drittlinientherapie vorhanden.

Der pU verweist zudem auf die Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [4,11]. Darin werde eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Trifluridin/Tipiracil empfohlen, wobei die Therapieentscheidung von Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Patientenwunsch abhängt. Des Weiteren führt der pU eine Marktforschungsanalyse [12] an, in der das Verordnungsverhalten von 60 Ärztinnen und Ärzten verschiedener onkologischer Fachbereiche aus verschiedenen Regionen Deutschlands im Zeitraum März 2022 bis Mai 2022 erfasst wurde. Aus dieser Analyse leitet der pU ab, dass Trifluridin/Tipiracil im deutschen Versorgungsalltag bei Patientinnen und Patienten ab der Drittlinietherapie des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms nicht die einzige Therapieoption darstelle, sondern bislang überwiegend Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluorouracil eingesetzt werde.

Argumentation des pU ist zur Begründung der Abweichung nicht geeignet

Aus den vom pU vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der vorliegenden Fragestellung 2 neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pU für Irinotecan genannten Studien [6-10] ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien der pU die herangezogenen Quellen ausgesucht hat. Übereinstimmend mit den Empfehlungen in der Stellungnahme der Fachgesellschaften empfehlen aktuelle Leitlinien Trifluridin/Tipiracil als vorrangige Therapieoption, während andere Wirkstoffe wie Irinotecan oder Taxane nachrangig genannt werden [13,14]. So soll beispielsweise gemäß Onkopedia-Leitlinie bei Durchführbarkeit einer oralen Therapie Trifluridin/Tipiracil zur Anwendung kommen. Lediglich bei Präferenz der Patientin oder des Patienten für eine intravenöse Therapie kann die Gabe von Irinotecan oder ein Taxan erwogen werden, wenn diese nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet wurden [14]. Aus den Angaben im Dossier des pU geht jedoch nicht hervor, dass für die Patientinnen und Patienten der von ihm vorgelegten Studie DESTINY-Gastric01 eine Therapie mit Trifluridin/Tipiracil nicht infrage kam (siehe Abschnitt I 5.2). Insgesamt sind die Argumente des pU nicht geeignet, eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen.

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

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Trastuzumab-Deruxtecan (Stand zum 28.11.2022)
- bibliografische Recherchen zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 03.01.2023)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 20.01.2023)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 20.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 15.02.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DESTINY-Gastric01 [15-20] zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe und schließt diese in seinen Studienpool ein.

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist für die Fragestellung 1 nicht relevant, da in dieser Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien eingeschlossen waren. Für die Fragestellung 2 ist die Studie ebenfalls nicht relevant, da die für die Fragestellung 2 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie nicht umgesetzt ist. Eine ausführliche Erläuterung ist den Kapiteln I 4 (Fragestellung 1) und I 5 (Fragestellung 2) zu entnehmen.

Zudem identifiziert der pU als weitere Untersuchung die 1-armige Studie DESTINY-Gastric02 (DS8201-A-U205) [21-23], die er ergänzend zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Die Studie DESTINY-Gastric02 erlaubt aufgrund des 1-armigen Studiendesigns weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 4 und I 5). Da somit keine relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen, wurde auf eine Prüfung der Vollständigkeit des Studienpools der weiteren Untersuchungen verzichtet.

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

I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie

I 4.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie DESTINY-Gastric01

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel. Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben. Die Studie ist in Abschnitt I 5.2 ausführlich beschrieben.

Studie DESTINY-Gastric02

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

Vorgehen des pU

Der pU zieht die RCT DESTINY-Gastric01 und zusätzlich die 1-armige Studie DESTINY-Gastric02 zur Bewertung des Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan heran und legt im Dossier Ergebnisse beider Studien vor. Er leitet fragestellungsübergreifend einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan ab.

Vom pU vorgelegte Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet

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

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

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

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab der Drittlinientherapie

I 5.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie DESTINY-Gastric01

Der pU zieht die multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel zur Bewertung des Zusatznutzens heran [15-20]. Die Studie DESTINY-Gastric01 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt wurde, sondern die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Verwendung von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Dies wird nachfolgend in Abschnitt I 5.2 ausführlich erläutert.

Studie DESTINY-Gastric02

Darüber hinaus zieht der pU als weitere Untersuchung die 1-armige Studie DESTINY-Gastric02 (DS8201-A-U205) [21-23] zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Diese Studie ist jedoch wie in Abschnitt I 4.1 ausgeführt nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet, da es sich hierbei um eine 1-armige Studie handelt, die somit keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Diese Studie wird daher im Folgenden nicht näher beschrieben.

I 5.2 Studiencharakteristika der Studie DESTINY-Gastric01

Tabelle 5 beschreibt die vom pU zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogene Studie DESTINY-Gastric01.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DESTINY-Gastric01	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 20 Jahre) mit HER2-positivem ^b , lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mit Krankheitsprogression während oder nach 2 oder mehr vorhergehenden Therapien ^c	Trastuzumab-Deruxtecan (N = 126) ^d Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel (N = 62) ^d	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zu Krankheitsprogression, unakzeptabler Toxizität, ärztlicher Entscheidung, Widerruf der Einwilligung, Schwangerschaft, Studienende, Loss to Follow-up oder Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder zum finalen Datenschnitt	66 Studienzentren in Japan und Südkorea 11/2017–12/2020 Datenschnitte: ▪ 08.11.2019 ^e ▪ 03.06.2020 ^f	primär: Gesamtansprechrates (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Der HER2-Status wurde mittels IHC und gegebenenfalls ISH (FISH oder DISH) bestimmt. Als HER2-positiv galten Tumoren mit IHC 3+ oder mit IHC 2+ und ISH+.</p> <p>c. In den vorhergehenden Therapieregimes musste ein Fluoropyrimidin und ein Platinderivat enthalten sein. Zudem musste unter einer vorherigen Trastuzumab-Gabe eine Krankheitsprogression aufgetreten sein. Aus den Angaben im Dossier des pU geht hervor, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits mindestens 2 Therapien im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhalten hatten.</p> <p>d. Die Angaben beziehen sich auf die randomisierte (primäre) Kohorte, deren Ergebnisse durch den pU vorgelegt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die 2 weiteren, nicht-randomisierten (explorativen) Kohorten der Studie werden durch den pU nicht herangezogen.</p> <p>e. primärer Datenschnitt zur Gesamtansprechrates (ORR) und Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, geplant nach Beurteilung des Tumorstatus aller Patientinnen und Patienten der randomisierten Kohorte ca. 24 Wochen nach Randomisierung</p> <p>f. finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben, geplant nach ca. 133 Ereignissen in der randomisierten Kohorte</p> <p>DISH: Duale In-situ-Hybridisierung; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner 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</p>						

Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel bei Erwachsenen ab 20 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins und eines Platinderivats sowie unter einer Trastuzumab-basierten Therapie fortgeschritten war. Dabei musste die Krankheitsprogression während oder nach der letzten vorhergehenden Therapie aufgetreten sein. Aus den Angaben im Dossier des pU geht hervor, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits mindestens 2 Therapien im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhalten hatten. Eine Progression innerhalb von 6 Monaten nach einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten Therapie wurde als rasche Progression und somit als gleichbedeutend mit einer Progression im fortgeschrittenen Stadium betrachtet. Differenzierte Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rascher Progression liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (N = 126) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel (N = 62) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), ECOG-PS (0 oder 1) und HER2-Status (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH +).

Die Behandlung sollte in beiden Studienarmen bis zu Krankheitsprogression, unakzeptabler Toxizität, ärztlicher Entscheidung, Widerruf der Einwilligung, Schwangerschaft, Studienende, Loss to Follow-up oder Tod fortgeführt werden.

Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Der pU macht in seinem Dossier jedoch keine Angaben dazu, ob und wenn ja welche Folgetherapien eingesetzt wurden. Ob ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention zur Prüfindervention möglich war, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrquote (ORR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU vorgelegte Studie DESTINY-Gastric01 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Grund hierfür ist, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt wurde, sondern die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Verwendung von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten.

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

Der pU legt jedoch keine Informationen vor, welche eine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA rechtfertigen (siehe Kapitel I 2).

Insgesamt erlaubt die vom pU vorgelegte Studie DESTINY-Gastric01 keinen Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2.

I 5.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

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

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

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Trastuzumab-Deruxtecan ungeachtet der 2 separaten Fragestellungen insgesamt für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

17 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12. Mai 2021 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-066). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12. Mai 2021 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-071). 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv, nach Trastuzumab-basierter Therapie); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/921/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
5. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): 1437-1448. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30739-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30739-3).
6. Chan WL, Lam KO, So TH et al. Third-line systemic treatment in advanced/metastatic gastric cancer: a comprehensive review. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919859990. <https://dx.doi.org/10.1177/1758835919859990>.
7. Fukuchi M, Kuwabara K, Ishiguro T et al. Efficacy of Irinotecan as Third-line Chemotherapy for Unresectable or Recurrent Gastric Cancer. *In Vivo* 2020; 34(2): 903-908. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.11856>.
8. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G et al. Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018; 21(3): 464-472. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-017-0759-9>.
9. Nishimura T, Iwasa S, Nagashima K et al. Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric Cancer* 2017; 20(4): 655-662. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-016-0670-9>.
10. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1513-1518. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4585>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2021-B-066 Trastuzumab-Deruxtecan. 2020.
12. Daiichi Sankyo Deutschland. Marktforschungsanalyse „HER2+ aGC – Demand Study“. 2022.
13. Lordick F, Al-Batran S-E, Arnold D et al. Magenkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
14. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(10): 1005-1020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
15. Daiichi Sankyo. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [DESTINY-Gastric01] (Data Cut-off date: 08 Nov 2019); Clinical Study Report DS8201-A-J202 [unveröffentlicht]. 2020.
16. Daiichi Sankyo. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a in Subjects with HER2-Expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [DESTINY-Gastric01] (Data Cut-off Date 03 Jun 2020); Clinical Study Report DS8201-A-J202 [unveröffentlicht]. 2021.
17. Daiichi Sankyo. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] [online]. 2022. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329690>.
18. Daiichi Sankyo. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2023]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173727>.
19. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med 2020; 382(25): 2419-2430. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>.

20. Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01). J Clin Oncol 2021; 39(15 Suppl): 4048. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4048.
21. Daiichi Sankyo. A Phase 2, Open-label, Single-arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed On or After a Trastuzumab-containing Regimen [DESTINY-Gastric02] (Data Cut-off date: 09 Apr 2021); Clinical Study Report DS8201-A-U205 [unveröffentlicht]. 2021.
22. DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) [online]. 2022. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04014075>.
23. A phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001512-34.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Sotorasib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a

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. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a

I Anhang B 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 Enhertu® beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu® muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, 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® (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

*Patient*innen, die mit Trastuzumab-Deruxtecan 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 $\geq 2,0$ 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 Enhertu® bei Patient*innen mit Magenkrebs beträgt 6,4 mg/kg 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.*

Dosisanpassungen

Gemäß Fachinformation 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. Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

*Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 Computertomografie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ 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 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung 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). 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).*

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, 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).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

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-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 (CHF) dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

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).

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

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).*

Informationen zum Risikomanagement-Plan (RMP)

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu® in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches*

*Fachpersonal und Patient*innen/Betreuende, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu® verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu folgenden relevanten Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird: Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern.“*

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.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
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.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
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.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
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 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
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.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation Trastuzumab-Deruxtecan [1]. Demnach ist Trastuzumab-Deruxtecan zugelassen als Monotherapie 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 unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach 1 vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach mindestens 2 früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab (Fragestellung 2)

Gemäß den Angaben des G-BA ist davon auszugehen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.

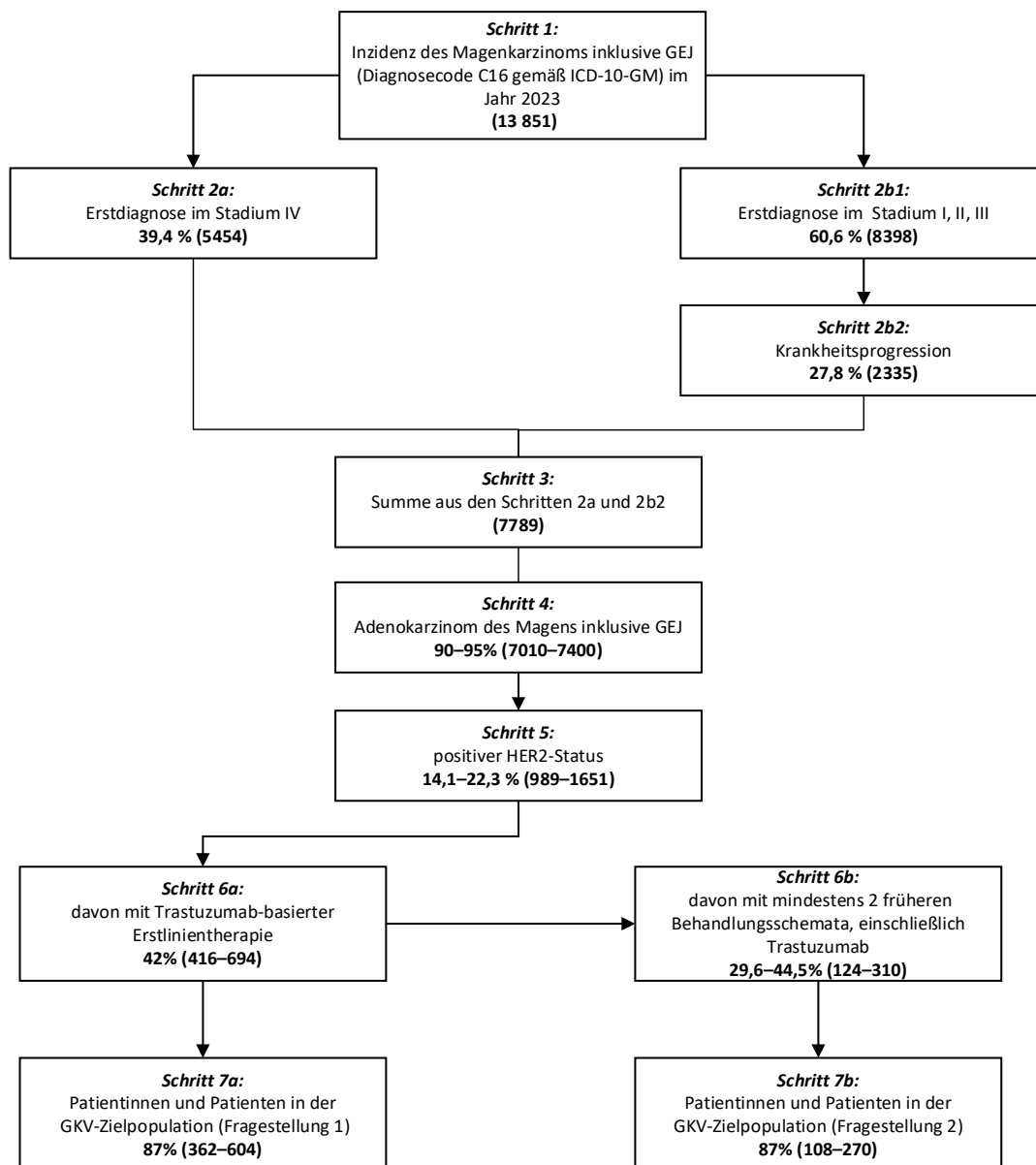
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit Progress nach einem Trastuzumab-basiertem Therapieschema ein 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 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 HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICD-10-GM:

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.

Revision, Deutsche Modifikation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

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

Schritt 1: Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive des GEJ im Jahr 2023

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 [2] die Fallzahlen der geschlechtsspezifischen Inzidenz des Magenkarzinoms in den Jahren 2015 bis 2019. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C16 (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Der Diagnosecode C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardia) ist unter den Magenkarzinomen (C16) subsumiert und beinhaltet die Karzinome des GEJ. Da der Auswertung des ZfKD lediglich die Inzidenz des Magenkarzinoms bis zum Jahr 2019 (insgesamt 14 877 Neuerkrankungen) zu entnehmen ist, prognostiziert der pU die Inzidenzen für das Jahr 2023, indem er die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate ermittelt. Hierfür zieht der pU als Endwert die für das Jahr 2022 prognostizierte Inzidenz für Männer und Frauen (insgesamt 14 100 Neuerkrankungen) aus einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) aus dem Jahr 2021 heran [3]. Der pU berechnet eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von $-1,77\%$ und wendet diese auf die Inzidenzangabe aus dem Jahr 2022 an. Insgesamt ermittelt der pU eine Anzahl von 13 851 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 neu an einem Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium

Der pU operationalisiert das laut Anwendungsgebiet fortgeschrittene Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) als solches, das sich in einem metastasiertem Tumorstadium befindet. Dies umfasst laut ihm Patientinnen und Patienten, die dem Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) 8. Auflage [4] zuzuordnen sind und entweder im Stadium IV der Erkrankung neu diagnostiziert werden (Schritt 2a) oder im Verlauf der Erkrankung aus frühen bis fortgeschrittenen Stadien (Stadium I bis III) eine Krankheitsprogression erleiden und somit in Stadium IV übergehen (Schritt 2b1 und 2b2).

Schritt 2a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im metastasierten Stadium bei Erstdiagnose

Der pU greift erneut auf die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2021 [3] zurück und entnimmt für das Magenkarzinom Angaben zur Stadienverteilung der bekannten Fälle gemäß der Stadieneinteilung nach UICC bei Erstdiagnose (8. Auflage). Für das metastasierte Stadium berücksichtigt er die geschlechtsspezifischen Angaben zum Stadium IV (39 % Frauen und 40 % Männer). Mit den Fallzahlen gewichtet berechnet der pU einen Durchschnittswert von 39,4 %, den er mit der Anzahl aus Schritt 1 multipliziert.

Schritt 2b1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom in frühen bis fortgeschrittene Stadien bei Erstdiagnose

Analog zu Schritt 2a bildet der pU den komplementären Anteilswert von 60,6 % [3], um diejenigen Patientinnen und Patienten zu erfassen, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I, II oder III befinden.

Schritt 2b2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression

In einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [5] mit 12 292 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 wurde die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose analysiert. Der pU entnimmt die kumulative Inzidenz von 27,8 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 5 Jahren als 1. Progressionsereignis Metastasen entwickeln. Dieser Anteilswert wird mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium I bis III multipliziert (2b1) und bildet diejenigen ab, die aus den Stadien I bis III in das Stadium 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 7789 Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Magenkarzinom (inklusive GEJ) an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem 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, welche 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 sich aus der Literatur ergibt [7-10].

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 [11-13] und legt insgesamt eine Spanne von 14,1 % bis 22,3 % zugrunde.

Für die Untergrenze greift er auf eine Publikation von Haffner et al. [11] zur prospektiven VARIANZ-Studie zurück, in welcher zwischen 2014 und 2018 insgesamt 548 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) rekrutiert wurden. Diese Daten wurden aus 35 deutschen Zentren gewonnen mit dem Ergebnis, dass bei 77 Patientinnen und Patienten (14,1 %) ein bestätigter HER2-positiver Tumorstatus vorlag.

Die Obergrenze der Spanne 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 wurde der HER2-Status getestet, wovon 453 (22,3%) einen HER2-positiven Tumorstatus aufwiesen [12].

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

Um die Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die eine Zweitlinienbehandlung (nach einer Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie) erhalten haben, trifft der pU zunächst die Annahme, 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 auf die Onkopedia Leitlinie zum Magenkarzinom [14] sowie auf die S3-Leitlinie zum Magenkarzinom [15].

Der pU greift auf die ToGA-Studie [16] zurück, eine pivotale Phase-III-Studie für eine Erstlinientherapie mit Trastuzumab bei Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven inoperablen lokal fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Demnach erhielten 122 (42 %) Patientinnen und Patienten im Trastuzumab-Arm (n = 294) nach einem Krankheitsprogress eine Zweitlinientherapie.

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 früheren Behandlungsschemata einschließlich Trastuzumab

Der pU führt aus, dass die Befundlage zu Patientenanteilen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ über die Zweitlinientherapie hinaus mit Unsicherheiten verbunden ist. Zur Abschätzung eines Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie (entsprechend mindestens 2 Vorbehandlungen einschließlich Trastuzumab) erhalten haben, greift er auf internationale Quellen zurück und liefert eine Anteilsspanne von 29,6 % bis 44,5 % [17,18].

Die Untergrenze der Spanne entnimmt der pU einer Publikation von Gómez-Ulloa et al. [17], in der auf die Daten der retrospektiven Beobachtungsstudie GENERATE zurückgegriffen wurde. In der Studie sind Patientenakten von insgesamt 280 Patientinnen und Patienten aus dem Vereinigten Königreich, Italien, Kanada und Australien mit metastasiertem oder inoperablem Karzinom des Magens oder GEJ aus dem Zeitraum Januar 2013 bis Juli 2015 eingeschlossen worden, die ihre Zweitlinientherapie im Juli 2015 begannen. Unabhängig vom HER2-Status erhielten dabei 29,6 % (n = 83) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Drittlinientherapie.

Für die Obergrenze greift der pU auf eine Studie von Le et al. [18] zurück, die auf der Onkologie-Datenbank von Flatiron Health basierte. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden zwischen Januar 2011 und April 2018 insgesamt 3291 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des

Magens oder des GEJ eingeschlossen. Von 1053 Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben, erhielten anschließend 469 (44,5%) eine Drittlinientherapie.

Schritt 7a und 7b: Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation

In den letzten beiden Teilschritten multipliziert der pU die ermittelte Spanne der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6a und 6b mit dem Anteilswert der in der GKV versicherten Personen (87%) [19,20]. Basierend auf den Angaben des pU ergeben eigene Berechnungen eine GKV-Zielpopulation von 470 bis 874 Patientinnen und Patienten, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Für die beiden Fragestellungen weist der pU folgende Angaben aus:

- Fragestellung 1: 362 bis 604 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: 108 bis 270 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die bereits mindestens 2 vorhergehende Behandlungsschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium

Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IV resultiert eine Unterschätzung. Gemäß den Angaben des G-BA fallen auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet, bei denen ein Magenkarzinom in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen Stadium vorliegt. Diese bleiben vom pU unberücksichtigt.

Zu den Schritten 2a und 2b1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im metastasierten Stadium bei Erstdiagnose sowie mit einem Karzinom in frühen bis fortgeschrittene Stadien bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils metastasierter Fälle legt der pU Angaben aus der gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der GEKID [3] zugrunde. Für das Magenkarzinom liegt gemäß dieser RKI-Daten ein hoher Anteil (49 %) mit unbekanntem Stadium vor, die der pU bei der Ermittlung der angesetzten Anteilswerte nicht miteinbezieht. Es besteht Unsicherheit inwieweit die Stadienverteilung auf Grundlage der Fälle mit bekanntem Stadium für die Gesamtheit aller Fälle aussagekräftig ist. Durch die hohe Anzahl an unbekanntem

Tumorstadien besteht ebenfalls eine Unsicherheit für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Tumorstadium I bis III.

Zu Schritt 2b2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression

In der Publikation des TRM [5] wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Des Weiteren stellt das Tumorregister eine kumulative Inzidenz bis zu 15 Jahren bereit, sodass ein etwas höherer Anteilswert von 30,2 % (gegenüber der kumulierten 5-Jahres-Inzidenz von 27,8 %) angemessener ist.

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

Die vom pU vorgebrachten Quellen zur Abschätzung des Anteils an HER2-positiven Karzinomen sind mit Unsicherheit behaftet.

Aus der Publikation von Haffner et al. [11] resultiert zum einen eine Unsicherheit, da sie sich nicht auf Adenokarzinome beschränkt. Zum anderen ist sie auf metastasierte Karzinome eingeschränkt ohne die inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumore zu berücksichtigen. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in der Anteilswertermittlung auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, bei denen trotz Testung der HER2-Status unbekannt blieb.

Auch der Quelle von Baretton et al. sind nur Angaben zu metastasierten Karzinomen zu entnehmen. Außerdem ist anzuführen, dass es sich in um Biopsate und nicht um die tatsächliche Anzahl an Patientinnen und Patienten handelt. Zudem ist der vorgelegten Studie zu entnehmen, dass innerhalb der jeweiligen Tumorlokalisationen die Verteilung eines positiven HER2-Status unterschiedlich ist. Demnach wurde bei 19,8 % der getesteten Magenkarzinomproben und bei 30,5 % der GEJ-Proben ein positiver HER2-Status identifiziert. Vor dem Hintergrund, dass die Anteilswerte zum HER2-Status zwischen den Tumorlokalisationen unterschiedlich sind (siehe auch Addendum zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab [21]), erscheint eine getrennte Betrachtung je nach Tumorlokalisation zuzüglich der Angabe von Spannen für die Anteilswerte sinnvoll, um der Unsicherheit besser Rechnung tragen zu können. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der ausgewiesene Anteilswert HER2-positiver Tumore von 22,3 % einen Mittelwert mit einem resultierenden Konfidenzintervall [20,5 %; 24,1 %] darstellt, welches zusätzliche Unsicherheit bei der oberen Grenze impliziert, zumal einige Pathologiezentren eine HER2-positiv-Rate von deutlich über 30 % aufweisen.

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

In der vom pU gelieferten Quelle [16] handelt es sich um Angaben zu Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Er setzt diese mit denjenigen gleich, die für Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen. Es sollte jedoch zusätzlich eine Obergrenze mit allen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie und einem

Fortschreiten der Erkrankung laut Anwendungsgebiet ermittelt werden, um mithilfe einer Spanne möglichst alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zu erfassen.

Zu Schritt 6b: Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 früheren Behandlungsschemata einschließlich Trastuzumab

Der pU leitet analog zum methodischen Vorgehen in Schritt 6a eine Spanne für Patientinnen und Patienten ab, die nach einer Zweitlinientherapie bereits eine Drittlinientherapie erhalten haben. Analog zur Anmerkung zu Schritt 6a sollten allerdings als Obergrenze Patientinnen und Patienten nach einer vorangegangenen Zweitlinientherapie und mit einem Fortschreiten der Erkrankung laut Anwendungsgebiet ermittelt werden.

Die Unsicherheit berücksichtigende Spanne beinhaltet darüber hinaus keine Patientinnen und Patienten mit Viertlinientherapie oder höher, obwohl diese einen relevanten Anteil ausmachen, wie beispielsweise die Studie von Le et al. [18] nahelegt. Beide beschriebenen Aspekte führen zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Anteilsspanne auf den vorherigen Schritt bestehen. Zum einen ist auf Grundlage der Studien von Ulloa et al. [17] und Le et al. [18] nicht gewährleistet, dass alle Patientinnen und Patienten die zuvor mit 2 Therapien behandelt wurden, bereits eine Trastuzumab-basierte Therapie erhalten haben.

Zum anderen bleibt auf Grundlage der beiden Studien unklar, inwieweit sich die Therapieraten für eine Drittlinienbehandlung verändern, wenn ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Tumorstatus betrachtet werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU bezieht sich auf Daten des ZfKD, die eine leichte Abnahme von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz von Magenkarzinomen (bestimmt über ICD-10 C16 Codierung) in den Jahren 2008 bis 2019 dokumentieren sowie auf die Darstellung und Prognose des RKI [3]. Aus diesen prognostiziert der pU eine sich für die Jahre 2023 bis 2027 fortsetzende leichte Reduzierung der Fallzahlen. Der pU geht hierbei von einer konstanten Wachstumsrate von $-1,77\%$ aus.

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	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, davon:	470–874 ^a	<p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind trotz der vorliegenden Unsicherheiten tendenziell unterschätzt.</p> <p>Die maßgeblichen Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlende Berücksichtigung der Zeiträume größer 5 Jahre bei der kumulativen Inzidenz der Krankheitsprogression in das UICC-Stadium IV. ▪ Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen zwar keine Fernmetastasen vorliegen, aber deren Tumor im lokal fortgeschrittenen Stadium inoperabel ist. ▪ Für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 die Erfassung von Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben. Für die Obergrenze sind jeweils die Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach vorangegangener Therapie relevant (Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie infrage kommen). ▪ Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit mehr als 3 Therapielinien.
	Erwachsene, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben (Fragestellung 1) ^c .	362–604 ^b	
	Erwachsene, die bereits mindestens 2 vorhergehende Behandlungsschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben (Fragestellung 2) ^c	108–270 ^b	
<p>a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU b. Angaben des pU c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung umfasst sind.</p> <p>GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Trastuzumab-Deruxtecan benannt:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach 1 vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe
- Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach mindestens 2 früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab (Fragestellung 2):
 - Trifluridin/Tipiracil

Zu Fragestellung 1

Laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in den Leitlinien für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Laut Zulassungsstatus kommen hierfür der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- Irinotecan,
- Docetaxel,
- Paclitaxel,
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Kosten der Behandlungsoptionen bewertet, die als geeigneter Komparator benannt und gemäß den Fachinformationen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind. Dies betrifft die oben genannte Option Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Für die anderen vom pU dargestellten Behandlungsoptionen zu Fragestellung 1 entfällt die Bewertung der Angaben zu den Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da sowohl für Trastuzumab-Deruxtecan als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Fachinformationen [1,22-24] 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 der Kombination mit Paclitaxel stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ramucirumab [22]. Für Trifluridin/Tipiracil setzt der pU Behandlungsmodus und Behandlungsdauer ebenfalls gemäß Fachinformation fest [23].

II 2.2 Verbrauch

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche (KOF) richtet, zieht der pU eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² heran. Dies entspricht der KOF, die sich aus der Anwendung der DuBois-Formel [25] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77,7 kg, 172,5 cm) gemäß den Erstergebnissen der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [26] ergibt.

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab-Deruxtecan beträgt gemäß Fachinformation [1] 6,4 mg / kg Körpergewicht alle 3 Wochen. Der pU ermittelt den jährlichen Verbrauch auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße des Statistischen Bundesamtes [26].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen denen der Fachinformationen [22-24].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt noch 1,77 €. Der pU veranschlagt stattdessen 2,00 €. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vom pU angegebenen Kosten stimmen bis auf die Angaben zu Paclitaxel mit dem letztgenannten Stand der Lauer-Taxe überein. Für Paclitaxel ergeben sich zum 01.02.2023 niedrigere Arzneimittelkosten pro Packung aufgrund eines niedrigeren Apothekenverkaufspreises sowie eines niedrigeren Herstellerrabattes.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt [1,22,23,27], sind größtenteils nachvollziehbar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Trastuzumab-Deruxtecan und Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel können die Kosten von den Angaben des pU abweichen, insbesondere da den Fachinformationen [1,22] teilweise keine konkreten Wirkstoffvorgaben für die Prämedikation zu entnehmen sind.

Für Trastuzumab-Deruxtecan sowie für Ramucirumab ergeben sich aus den Fachinformationen [1,22] weitere GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU veranschlagt für Trastuzumab-Deruxtecan und für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel Kosten in Höhe von 100 € pro Zubereitung gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Absatz II 2.6. Der pU ermittelt für Trastuzumab-Deruxtecan Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient in Höhe von 191 184,51 € bis 191 549,36 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es bleiben weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt. Die Angabe zu den Kosten gemäß Hilfstaxe kann abweichen.

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten sind für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in der Größenordnung plausibel. Es entstehen weitere GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angabe zu den Kosten gemäß Hilfstaxe kann abweichen.

Die Angabe zu den Jahrestherapiekosten von Trifluridin/Tipiracil ist plausibel.

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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	189 123,21	321,30–686,15	1740,00	191 184,51 – 191 549,36	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Irinotecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits 1 vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema in der Erstlinientherapie erhalten haben (Fragestellung 1)	14 088,78	617,16	2610,00	17 315,94	Die Bewertung der Angaben entfällt, da dieser Wirkstoff im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.
Docetaxel		13 734,17	329,90	1740,00	15 804,07	
Paclitaxel		19 773,65	1065,20	3910,00	24 748,85	
Ramucirumab +Paclitaxel		91 078,59	1788,43	6520,00	99 387,02	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Es können weitere GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben (Fragestellung 2)	42 230,98	15,40	0	42 246,38	Die Kosten sind nachvollziehbar und plausibel.
a. Angaben des pU						
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten abschätzen ließe, auf die Kontraindikationen zutreffen. Er liefert Angaben zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen sowie zu Patienten- und Arztpräferenzen und gibt an, dass aufgrund mangelnder belastbarer Daten eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen könne. Zudem gibt er an, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich erwartet wird.

II 3 Literatur

1. Daiichi Sankyo Europe. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2023.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=0338F4EE379610F5834AC63B217008F0.internet121?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. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/67fdcd2b819be0f4cc069d8c821a51d6/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_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://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer Version 2.2022 [online]. 2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
9. American Cancer Society. Stomach Cancer [online]. 2021. URL: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>.

10. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019; 14(1): 26-38.
<https://dx.doi.org/10.5114/pg.2018.80001>.
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://dx.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://dx.doi.org/10.1007/s00428-019-02541-9>.
13. Medizinische Hochschule Hannover. HER2-Monitor [online]. 2022. URL: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor>.
14. Lordick F, Arnold D, Borner M et al. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 032/009OL [online]. 2019. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
16. 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://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
17. Gómez-Ulloa D, Amonkar M, Kothari S et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. *BMC gastroenterology* 2020; 20(1): 1-14.
18. Le DT, Ott PA, Korytowsky B et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020; 19(1): 32-38.e3.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.001>.

19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2020 [online]. 2022. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.

20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2022.

URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

21. 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: 23.05.2022]. URL:

https://www.iqwig.de/download/g22-13_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a21-146_v1-0.pdf.

22. Lilly Deutschland. Fachinformation Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2022.

23. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf 15 mg/6,14 mg und 20 mg/8,19 mg Filmtabletten. Stand: Dezember. 2020.

24. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020.

25. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.

26. Statistisches Bundesamt. Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

27. Tillomed Pharma. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2019.