

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
CE	Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels
ERBB2	Erb-b2 Rezeptor-Tyrosinkinase
EU	Europäische Union
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastro-Esophageal Junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – German Modification)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
ISH	In-Situ-Hybridisierung
IVD	In-Vitro-Diagnostik
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MUGA	Multigated acquisition
NE	Nicht erreicht
NK1	Neurokinin 1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SOC	System-Organ-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Anschrift:	Zielstattstraße 48 81379 München, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Daiichi Sankyo Europe GmbH
Anschrift:	Zielstattstraße 48 81379 München, Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)
Handelsname:	Enhertu®
ATC-Code:	L01FD04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45087
Pharmazentralnummer (PZN)	17253219
ICD-10-GM-Code	C16 Bösartige Neubildung des Magens
Alpha-ID	I109991, I29937, I29941, I29944, I84736, I29947, I29950, I107039, I112789
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification; PZN: Pharmazentralnummer; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. ^b	12.12.2022	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Das vorliegende Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von T-DXd bezieht sich gemäß G-BA ausschließlich auf die Teilpopulation a): „Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie“.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1). 	31.03.2025
<p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platin-basierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.</p>	18.10.2023
<p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2). 	23.01.2023
<p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.</p>	11.07.2022
<p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.</p>	18.01.2021
<p>ERBB2: Erb-b2 Rezeptor-Tyrosinkinase; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe entspricht der Benennung der zVT in Abschnitt 3.1.1. c: <i>Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</i></p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung von T-DXd hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) angegeben, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugrunde zu legen seien:

- Docetaxel (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Irinotecan (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Paclitaxel (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Der Festlegung der zVT kann Daiichi Sankyo insoweit folgen, als dass Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel eine im Anwendungsgebiet zugelassene und in der aktuellen S3-Leitlinie als eine bevorzugt empfohlene Therapie zur Zweitlinienbehandlung von Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastro-Esophageal Junction, GEJ) ist. Diese Empfehlung spiegelt sich in der Versorgungspraxis wider, in der die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel einen hohen Stellenwert besitzt und neben T-DXd als Standardtherapie zum Einsatz kommt.

Die Mono-Chemotherapien Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel sind für die Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ hingegen nicht zugelassen und erfüllen darüber hinaus keine der im 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 5 Verfahrensordnung (VerfO) genannten Bedingungen zur ausnahmsweisen Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zVT. Weder wird mit T-DXd erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel eingeführt, noch können die Mono-Chemotherapien als den bislang zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet oder in relevanten Patientengruppen regelhaft vorzuziehende Therapieoptionen betrachtet werden.

Im Gegenteil, aktuelle deutsche Leitlinien betrachten Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel, anders als die Mono-Chemotherapien, neben T-DXd und Pembrolizumab als eine je nach molekularem Status des Tumors zu bevorzugende Therapieoption:

- *„Bei Patienten ohne HER2 oder MSI-high sollte Paclitaxel/Ramucirumab eingesetzt werden.“* Quelle: S3-Leitlinie Magenkarzinom
- *„Ramucirumab plus Paclitaxel ist die empfohlene Standardtherapie in der zweiten Therapielinie [Anmerkung: bezogen auf „Chemotherapie und anti-angiogene Therapie“] und ist in der EU zugelassen.“* Quelle: Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom

Im gegenständlichen Anwendungsgebiet spielen Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel – im Gegensatz zu Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel – in der Versorgungspraxis zudem keine wesentliche Rolle mehr.

Es lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Fall keiner der Ausnahmetatbestände des 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 5 VerfO erfüllt ist; eine Berücksichtigung von Docetaxel, Irinotecan oder Paclitaxel als zVT für T-DXd ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet damit nicht sachgerecht.

Nach Auffassung von Daiichi Sankyo ergibt sich demnach die folgende zVT:

- **Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel**

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig stark eingeschränkter Verfügbarkeit wirksamer Therapieoptionen besteht. Die Prognose in der vorliegenden Therapiesituation ist äußerst schlecht und für Patient*innen mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-positiven Tumoren standen nach Versagen der ersten Therapielinie bis zur Einführung von T-DXd keine spezifisch gegen den HER2-Rezeptor gerichteten Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im gegenständlichen Anwendungsgebiet wurden in der Phase-III-Studie DESTINY-Gastric04 untersucht, in die insgesamt 494 erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens und des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten hatten, eingeschlossen wurden. Hiervon wurden 246 Patient*innen in den T-DXd-Arm und 248 Patient*innen in den Arm mit Ramucirumab + Paclitaxel randomisiert.

In dieser Patientenpopulation zeigten sich die folgenden statistisch signifikanten Vorteile von T-DXd gegenüber der zVT:

- **Mortalität**
 - Deutliche Verringerung des Risikos zu versterben um 30 %
 - Deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,3 Monate auf 14,7 Monate
 - Verdoppelung der 24-Monats-Überlebensrate
- **Morbidität**
 - Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung oder zu versterben um 26 %
 - Verbesserung des objektiven Tumoransprechens um mehr als 50 %
 - Reduzierung des Risikos für die erste Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß Patient Global Impression of Change (PGI-C) um 43 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Lebensqualität**

- Reduzierung des Risikos für die erste Verschlechterung der Lebensqualität im Gesamtscore Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) um 32 % und damit einhergehend im Skalenwert Emotionales Wohlbefinden um 30 %

- **Sicherheit**

- Verringerung des Risikos für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) um 21 %
- Verringerung des Risikos für UE, die zum Therapieabbruch führten, um 39 %
- Verringerung des Risikos für das Auftreten spezifischer UE in insgesamt 24 System-Organ-Klassen (System Organ Class, SOC nach MedDRA) bzw. bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Term, PT nach MedDRA), davon bei 4 SOC bzw. PT in der Kategorie schwere UE und bei einem PT in der Kategorie schwerwiegendes UE (SUE)

Diesen Vorteilen von T-DXd gegenüber Ramucirumab + Paclitaxel stehen ausschließlich Nachteile bei spezifischen UE in wenigen SOC bzw. PT gegenüber, davon lediglich ein Nachteil in der Kategorie der schweren UE und kein Nachteil bei SUE.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,70 [0,55; 0,90] 0,0044 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 14,7 vs. 11,4 24-Monats-Überlebensraten: 29,0 % vs. 13,9 %	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS	HR: 0,74 [0,59; 0,92] 0,0074	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: ORR	RR: 1,52 [1,19; 1,95] 0,0006 ^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientenberichtete Morbiditätseindpunkte - Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
EQ-5D-5L VAS	HR: 0,85 [0,62; 1,18] 0,3441	Zusatznutzen nicht belegt
PGI-C	HR: 0,57 [0,41; 0,78] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGI-S	HR: 0,99 [0,75; 1,31] 0,9304	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
FACT-Ga	HR: 0,78 [0,53; 1,13] 0,1896	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
FACT-G	HR: 0,68 [0,48; 0,96] 0,0255	
Sicherheit		
<i>Gesamtraten UE</i>		Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Jegliche UE	HR: 1,17 [0,98; 1,41] 0,0966	
SUE	HR: 0,87 [0,66; 1,15] 0,3299	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR: 0,79 [0,64; 0,98] 0,0342	
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 0,61 [0,39; 0,98] 0,0376	
<i>UE nach SOC und PT</i>		
Bei 24 SOC bzw. PT zeigen sich Vorteile für T-DXd und nur bei 8 SOC bzw. PT Nachteile. Somit überwiegen in der Gesamtschau die Vorteile für T-DXd deutlich.		
<p>a: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+). UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE nach SOC und PT wurden abweichend davon mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests analysiert.</p> <p>b: p-Wert abgeleitet anhand der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von T-DXd gegenüber der zVT. Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit T-DXd verringerte das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 30 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall(KI)]: 0,70 [0,55; 0,90]; p=0,0044). Das mediane Gesamtüberleben war unter T-DXd mit 14,7 Monaten um 3,3 Monate länger als unter Ramucirumab + Paclitaxel (11,4 Monate). Auch dies entspricht einer Verbesserung von rund 30 %. Die 24-Monats-Überlebensrate war

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter T-DXd (29,0 % [95 %-KI: 21,3 %; 37,2 %]) mehr als doppelt so hoch wie unter Ramucirumab + Paclitaxel (13,9 % [95 %-KI: 7,8 %; 21,8 %]).

Diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden vor dem Hintergrund des sehr aggressiven Krankheitsverlaufes in den fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) gewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich demzufolge ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel verringerte die Behandlung mit T-DXd das Risiko der Progression der Erkrankung oder zu versterben statistisch signifikant um 26 % (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,59; 0,92], $p = 0,0074$). Die mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis war unter T-DXd mit 6,7 Monaten um 1,1 Monate länger als unter Ramucirumab + Paclitaxel (5,6 Monate).

Die Verbesserung im progressionsfreien Überleben entspricht einer für die Patient*innen spürbaren Linderung der Erkrankung und damit einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV.

Für den Morbiditätsendpunkt progressionsfreies Überleben ergibt sich demzufolge ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tumoransprechen

Die Behandlung mit T-DXd verbesserte das objektive Ansprechen (ORR) statistisch signifikant um mehr als 50 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,52 [1,19; 1,95]; $p=0,0006$).

Die Ergebnisse der Zusatzanalysen klinische Kontrollrate (Disease Control Rate, DCR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) sind ebenfalls statistisch signifikant und untermauern den Vorteil von T-DXd gegenüber Ramucirumab + Paclitaxel im Endpunkt Tumoransprechen.

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen entsprechen einer für die Patient*innen spürbaren Linderung der Erkrankung und damit einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Patientenberichteter Morbiditätsendpunkt PGI-C

Die Behandlung mit T-DXd reduzierte das Risiko für die erste Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemäß PGI-C statistisch signifikant um 43 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,78]; p=0,0005). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemäß PGI-C war unter T-DXd um 15,4 Monate länger als unter Ramucirumab + Paclitaxel (22,1 [95 %-KI: 18,0; NE] vs. 6,7 [95 %-KI: 5,0; 12,7] Monate).

Die Ergebnisse zum PGI-C entsprechen einer für die Patient*innen spürbaren Linderung der Erkrankung und damit einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt PGI-C somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte EQ-5D-5L VAS und PGI-S

Für die Morbiditätsendpunkte European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels – visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) und Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für diese beiden Endpunkte ist ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung***

Die Behandlung mit T-DXd reduzierte das Risiko für die erste Verschlechterung der Lebensqualität beim Gesamtscore FACT-G statistisch signifikant um 32 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,48; 0,96]; p=0,0255). Dieser signifikante Vorteil spiegelt sich auch in der FACT-G-Subskala Emotionales Wohlbefinden wider (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,51; 0,97]; p=0,0316). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Lebensqualität war unter T-DXd beim Gesamtscore FACT-G um 7,4 Monate und bei der Subskala Emotionales Wohlbefinden 5,9 Monate länger als unter Ramucirumab + Paclitaxel (13,1 [95 %-KI: 10,9; NE] vs. 5,7 [95 %-KI: 4,9; NE] bzw. 12,2 [95 %-KI: 9,2; NE] vs. 6,3 [95 %-KI: 5,0; NE] Monate).

Für die übrigen Skalenwerte zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel.

Die Ergebnisse zum Gesamtscore FACT-G entsprechen einer für die Patient*innen spürbaren Verbesserung der Lebensqualität und damit einer bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga demzufolge ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

Die Behandlung mit T-DXd verringerte das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse und UE, die zum Therapieabbruch führten, statistisch signifikant um 21 % bzw. 39 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,64; 0,98]; p=0,0342 bzw. 0,61 [0,39; 0,98]; p=0,0376). Für jegliche UE und SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,98; 1,41]; p=0,0966 bzw. 0,87 [0,66; 1,15]; p=0,3299).

In Bezug auf die Betrachtung der UE differenziert nach SOC und PT zeigen sich Vorteile für T-DXd bei insgesamt 24 SOC bzw. PT, davon bei 4 SOC bzw. PT in der Kategorie schwere UE und bei einem PT in der Kategorie SUE. Dagegen ergaben sich Nachteile nur bei 8 SOC bzw. PT, davon bei einem PT in der Kategorie schwere UE und keine bei SUE. Somit überwiegen in der Gesamtschau die Vorteile für T-DXd deutlich. Dies untermauert die bereits hinsichtlich schwerer UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachteten Vorteile von T-DXd.

In Summe entsprechen die beobachteten Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen und damit einer bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

Fazit zum Zusatznutzen

T-DXd ist die einzige zugelassene und wirksame HER2-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für T-DXd im Vergleich zur zVT und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie.

Der Zusatznutzen von T-DXd spiegelt sich hierbei in allen 4 Nutzendimensionen laut AM-NutzenV (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wider, davon in den Kategorien Mortalität und Morbidität mit dem Ausmaß beträchtlich und in den Kategorien Lebensqualität und Sicherheit mit dem Ausmaß gering.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

T-DXd wurde im Dezember 2022 zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Die erneute Nutzenbewertung von T-DXd bezieht sich gemäß G-BA ausschließlich auf die Teilpopulation a): „Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie“ und damit auf die Zweitlinientherapie. Diese ist auch die Zielpopulation.

Als HER2-positiv werden hierbei alle Patient*innen mit einem Immunhistochemie(IHC)-Score von 3+ oder einem IHC-Score von 2+ bei Bestätigung mittels In-Situ-Hybridisierung (ISH) verstanden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Magenkarzinome zählen zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten haben Patient*innen mit Magenkarzinom eine besonders schlechte Prognose, im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Lebenserwartung der Patient*innen noch einmal deutlich geringer. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patient*innen mit Magenkarzinomen in Stadium IV bei nur etwa 5 bis 10 %. Das mediane Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Magenkarzinom beträgt zu Beginn der HER2-gerichteten Erstlinientherapie maximal 16 Monate und zu Beginn der Zweitlinientherapie lediglich 4 bis 11 Monate. Jeder zusätzliche Überlebensvorteil ist für diese Patient*innen daher von großem Wert. Zudem ist für diese Patient*innen eine rasche, effektive Linderung ihrer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und eine damit einhergehende Verbesserung ihrer Lebensqualität relevant.

HER2 ist ein therapeutisch relevanter Biomarker des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Bis zur Zulassung von T-DXd standen ab der zweiten Therapielinie nur Behandlungsoptionen unabhängig vom HER2-Status zur Verfügung, mit denen nur ein geringes medianes Überleben zu erzielen ist, wobei zusätzlich das Sicherheitsprofil der Wirkstoffe beachtet werden muss. Somit bestand für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie nach Versagen von Trastuzumab ein hoher, ungedeckter Bedarf an wirksamen, HER2-gerichteten Therapien.

T-DXd erfüllt diesen Bedarf. In der Zweitlinientherapie verbessert T-DXd das Gesamtüberleben, die Krankheitssymptomatik, die Lebensqualität und die Verträglichkeit gegenüber Ramucirumab + Paclitaxel, dem Therapiestandard vor Zulassung von T-DXd, insgesamt deutlich. Damit ist T-DXd weiterhin die erste und einzige HER2-gerichtete Therapie, für die eine klinisch relevante Wirksamkeit bei Patient*innen mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, gezeigt werden konnte. Dies ist auch darin belegt, dass T-DXd der derzeit empfohlene Therapiestandard für die Zweitlinientherapie des HER2-positiven Magenkarzinoms ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	666 – 1.946
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Beträchtlich	666 – 1.946
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	126.457,08 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	100.188,21 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

Auswahl der Patient*innen

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

Dosierung

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

Prämedikation

Enhertu[®] ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu[®]); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu[®] sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Dosisanpassungen

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation von Enhertu[®])

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

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu[®] vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu[®]). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation einer Pneumologin oder eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Corticosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu[®] muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 der Fachinformation wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu[®]). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Corticosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Corticosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu[®] muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®).

Neutropenie

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

Linksventrikuläre Dysfunktion

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

Embryofetale Toxizität

Enhertu® kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu®, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation von Enhertu®).

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

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

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

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Das Schulungsprogramm zielt auf Folgendes ab:

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern, Therapiepass.