

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom
des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-
basierten Erstlinientherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	84
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	88
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	92

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	120
4.3.1.3.1.4	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – RCT	129
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	141
4.3.1.3.2.1	Mortalität – Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen)	149
4.3.1.3.2.2	Morbidität – EQ-5D-5L VAS (Subgruppenanalysen).....	150
4.3.1.3.2.3	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)	151
4.3.1.3.2.4	Fazit Subgruppenanalysen.....	154
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	154
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	155
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	155
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	155
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	155
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	156
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	159
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	159
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	159
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	159
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	159
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	160
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	161
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	162
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	162
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	162
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	162
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	163
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	163
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	163
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	164
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	164
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	165
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	165
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	166
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	173
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	173
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	173
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	173
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	174
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	174

4.6 Referenzliste.....	175
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	182
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken.....	186
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	188
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	189
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	226
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	236

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	25
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Gastric04	34
Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte – Studie DESTINY-Gastric04	37
Tabelle 4-5: Tumoransprechen des Magenkarzinoms nach RECIST-1.1-Kriterien	40
Tabelle 4-6: Zusammensetzung des FACT-Ga	46
Tabelle 4-7: Schwellenwerte der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-Ga.....	47
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT	63
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT	64
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT	65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Stratifizierungsfaktoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	71
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika und Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	72
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	73
Tabelle 4-20: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	88
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	90
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	90
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“	92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	94
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Tumoransprechen“	96
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die „Objektive Ansprechraten (ORR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	98
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die „klinische Kontrollrate (DCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	99
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	101
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“	102
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	104
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	106
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts PGI-C	109
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	111

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-C als „ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	112
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts PGI-S	114
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	116
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	118
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts FACT-Ga	120
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACT-Ga“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	122
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Ga um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	124
Tabelle 4-52: Operationalisierung Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse.....	129
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	132
Tabelle 4-55: Ergebnisse für statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	143
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Gastric04.....	144
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen vom Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	150
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	151
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	152

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	153
Tabelle 4-63: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	156
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	156
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	157
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	157
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	158
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	160
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	160
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	161
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	161
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	163
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	164
Tabelle 4-75: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	168
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	173
Tabelle 4-77: Embase-Datenbanken	183
Tabelle 4-78: Medline-Datenbanken.....	184
Tabelle 4-79: Cochrane-Datenbanken.....	185
Tabelle 4-80: ClinicalTrials Datenbank – Suche nach RCT	186
Tabelle 4-81: EU Clinical Trials Register - Suche nach RCT	187
Tabelle 4-82: Clinical Trials Information System - Suche nach RCT	187
Tabelle 4-83: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	189
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Gastric04	226
Tabelle 4-85: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Gastric04	237

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-C als „ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	119
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des FACT-Ga im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des FACT-G im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 4-16: Flow-Chart der Studie DESTINY-Gastric04, Datenschnitt 24.10.2024	235

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASCO-CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
cfDNA	Zirkulierende freie Desoxyribonukleinsäure (circulating free Desoxyribonucleic Acid)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
DCR	Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General

Abkürzung	Bedeutung
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
GaCS	Gastric Cancer Subscale
FAS	Full Analysis Set
FWB	Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastro-Esophageal Junction)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ISH	In-Situ-Hybridisierung
ITT	Intention to treat
KG	Körperegewicht
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed Effects Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
NB	Nicht bestimmbar
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechraten (Objective Response Rate)

Abkürzung	Bedeutung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA
PTX	Paclitaxel
PWB	Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
Q3W	Dreiwöchentliche Gabe
Ram	Ramucirumab
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAG-O	Scientific Advisory Group for Oncology
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System-Organ-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social Well-Being)
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TEAE	Unerwünschtes Ereignis unter Behandlung (Treatment-emergent Adverse Event)

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu[®]) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastro-Esophageal Junction, GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1).

Das zugelassene Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst sowohl Patient*innen, die für eine Zweitlinientherapie nach Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie infrage kommen, als auch Patient*innen in Therapielinien, die über eine Zweitlinientherapie hinausgehen. Die erneute Nutzenbewertung von T-DXd wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezieht sich gemäß dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ausschließlich auf die Teilpopulation a): „Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie“ (2) und damit auf die Zweitlinientherapie.

Fragestellung

Welcher Zusatznutzen besteht hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit für die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie?

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studien (Randomised Controlled Trials, RCT) (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der zVT eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst und begründet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) klassifiziert (3):

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen zunächst als Anhaltspunkt. Bei Vorliegen von Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) wird analog zur IQWiG-Methodik von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric04 als hoch einzustufen. Somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Gastric04 ein Hinweis für den Zusatznutzen von T-DXd ableiten. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
 - Tumoransprechen
 - Bestätigte objektive Ansprechraten (Objective Response Rate, ORR)
 - Bestätigte klinische Kontrollraten (Disease Control Rate, DCR) (Zusatzanalyse)
 - Dauer des bestätigten Ansprechens (bestätigte Duration of Response, DOR) (Zusatzanalyse)
 - Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (bestätigte Time to Response, TTR) (Zusatzanalyse)
 - European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels – visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)
 - Patient Global Impression of Change (PGI-C)
 - Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric (FACT-Ga)
- Sicherheit
 - Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)
 - UE nach System-Organ-Klasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
 - UE von besonderem Interesse

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 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 PGI-C um 43 %
- **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 (Emotional Well-Being, EWB) um 30 %
- **Sicherheit**
 - Verringerung des Risikos für schwere 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 SOC bzw. PT, davon bei 4 SOC bzw. PT in der Kategorie schwere UE und bei einem PT in der Kategorie schwerwiegende UE (SUE) (siehe Tabelle 4-55)

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 (siehe Tabelle 4-55).

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: 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
Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte - 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	

Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 (Tabelle 4-55). 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 Ansprechraten; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 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 therapierelevanten 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

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 therapierelevanten 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 (DCR), Dauer des Ansprechens (DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (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 therapierelevanten 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 EQ-5D-5L VAS und 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 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV.

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 (siehe Tabelle 4-55). 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkt kategorie 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 therapierelevanten 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung für die vorliegende erneute Nutzenwertung lautet folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen besteht hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit für die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie?

Patientenpopulation

Laut Fachinformation von Enhertu® ist T-DXd zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem¹ Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1). Das zugelassene Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst sowohl Patient*innen, die für eine

¹ 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)

Zweitlinientherapie nach Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie infrage kommen, als auch Patient*innen in Therapielinien, die über eine Zweitlinientherapie hinausgehen. Die erneute Nutzenbewertung von T-DXd wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezieht sich gemäß G-BA ausschließlich auf die Teilstudie a): „Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie“ (2) und damit auf die Zweitlinientherapie (vgl. Charakterisierung der Zielpopulation in Modul 3.2.1).

Intervention

Gemäß Fachinformation wird T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 6,4 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (1).

Vergleichstherapie

Die zVT für T-DXd ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (nachfolgend Ramucirumab + Paclitaxel). Die Wahl der zVT wird in Modul 3 in Abschnitt 3.1 begründet.

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Hierbei werden patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien berücksichtigt:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Die Nutzenbewertung von T-DXd erfolgt auf Basis einer RCT. Randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung [VerfO]) (4).

Beantwortung der Fragestellung

Die Fragestellung wird durch die RCT DESTINY-Gastric04 beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Tabelle 4-2 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Es erfolgte keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit T-DXd gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt wird; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben (1).

Berücksichtigt wurden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Ausgeschlossen wurden noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patienten-population	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	E1	Andere Population	A1	Population für die erneute Nutzenbewertung
Intervention	Behandlung mit T-DXd (6,4 mg/kg KG) als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fachinformation oder Andere Intervention	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	E3	Andere Therapie	A3	zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	Daten zu mindestens einem patienten-relevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheits-bezogene Lebensqualität • Sicherheit 	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	RCT	E5	Nicht RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Publikations- typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E6	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern ^a oder Mehrfachpublikationen	A6	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
Studien- dauer	Keine Einschränkungen				

a: Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern, werden ausgeschlossen (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KG: Körbergewicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde am 28.07.2025 über die Suchplattform PubMed in der Datenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (PubMed MEDLINE® einschließlich Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®), über Ovid in der Datenbank Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Suchstrategien für MEDLINE und EMBASE mithilfe von validierten Filtern nach Studientyp eingeschränkt. Für die Suche in MEDLINE wurde der Filter „Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)“ verwendet, für EMBASE der Filter nach Wong 2006 – strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (siehe Anhang 4-A). Auf Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurde verzichtet. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde am 28.07.2025 in den Datenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie der Arzneimittel-Informationssystem-Datenbank (AMIce) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsbereich relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database(EudraCT)-Nummer, National Clinical Trial(NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/ Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die über die systematische bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Um relevante RCT zu identifizieren, wurden die resultierenden Treffer der nach Studientyp (RCT) eingeschränkten Suche (Anhang 4-A) anhand der in Tabelle 4-2 in Abschnitt 4.2.2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Bewertung der Publikationen erfolgte in 2 Schritten. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts beurteilt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestufte Treffer wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von 2 Reviewer*innen unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden ebenfalls von 2 Reviewer*innen unabhängig voneinander anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente wurden von 2 Reviewer*innen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz als zusätzliche Informationsquelle hinsichtlich der Studienergebnisse oder Angaben zur Studienmethodik bewertet. Bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunkt ebene

- Verblindung der Endpunktterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf Basis der vorliegenden Studie wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 4.3.1) werden basierend auf dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Anschließend wird die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

Zum Schluss wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier 7.0 des IQWiG in Abschnitt 4.4.2 klassifiziert (3):

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen zunächst als Anhaltspunkt. Bei Vorliegen von Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) wird analog zur IQWiG-Methodik von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Modulvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Daten der Phase-III-Studie DESTINY-Gastric04.

In der Studiendokumentation präspezifizierte Analysen stimmen in der Operationalisierung und den Ergebnissen mit dem CSR überein. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen für das vorliegende Dossier durchgeführt.

Patientencharakteristika

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-3 dargestellt:

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Gastric04

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Stratifizierungsfaktoren	
HER2-Status	n (%) IHC 3+ IHC 2+/ISH+
Region	n (%) Asien (exklusive chinesisches Festland) Westeuropa Chinesisches Festland/Rest der Welt
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT	n (%) <6 Monate ≥6 Monate
Demografische Charakteristika	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD); Median (Min; Max)
Altersgruppe	n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre <75 Jahre ≥75 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikanisch Asiatisch Andere Mehrfachzugehörigkeit
Ethnie	n (%) Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder nicht Latino Unbekannt
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien	
ECOG-PS	n (%) 0 1 2

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Nierenfunktion zu Baseline	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung
Leberfunktion zu Baseline	n (%) Normale Funktion Milde Funktionseinschränkung Moderate Funktionseinschränkung Schwere Funktionseinschränkung
Zeit seit der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Lokalisation des primären Tumors	n (%) Magen GEJ
Histologischer Subtyp	n (%) Adenokarzinom Diffus Intestinal Mischtyp Unbekannt Anderer
Histologischer Tumograd	n (%) Gut differenziert Mäßig differenziert Schlecht differenziert Undifferenziert Unbekannt
Krankheitsstadium	n (%) Metastasiert Lokal fortgeschritten Lokalisiert Unbekannt
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe	n (%) <2 ≥2
Lebermetastasen in der Vorgeschichte	n (%) Ja Nein
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte	n (%) Ja Nein

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Behandlungsintention der vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	n (%) Neoadjuvant und/oder adjuvant Lokal fortgeschritten Metastasiert Erhaltungstherapie
Vorherige systemische Krebstherapie	n (%) Trastuzumab (Herceptin/zugelassenes Biosimilar) Oxaliplatin Fluorouracil Capecitabin Cisplatin Tegafur/Gimeracil/Oteracil (S-1) Leucovorin Docetaxel Pembrolizumab Carboplatin Nivolumab Paclitaxel Epirubicin Nab-Paclitaxel (Abraxane) Andere
Vorherige adjuvante/ neoadjuvante Therapie	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab	n (%) Ja Nein
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie	n (%) Ja Nein
BMI: Body-Mass-Index; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interaktive Antworttechnologie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; n: Anzahl der Patient*innen mit der jeweiligen Ausprägung; PS: Performance Status; SD: Standardabweichung	

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie DESTINY-Gastric04 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte – Studie DESTINY-Gastric04

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> ◦ Bestätigte ORR ◦ Bestätigte DCR (Zusatzanalyse) ◦ Bestätigte DOR (Zusatzanalyse) ◦ Bestätigte TTR (Zusatzanalyse) • EQ-5D-5L VAS • PGI-C • PGI-S
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • FACT-Ga
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten jeglicher UE <ul style="list-style-type: none"> ◦ Jegliche UE ◦ SUE ◦ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ◦ UE, die zum Therapieabbruch führten • UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ◦ UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind. ◦ SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind. ◦ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind. ◦ UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten (in Anhang 4-G) <ul style="list-style-type: none"> ◦ ILD/Pneumonitis ◦ Verringerung der LVEF • UE von besonderem Interesse (mittels SMQ) (Weitere Analyse; in Anhang 4-G) <ul style="list-style-type: none"> ◦ ILD/Pneumonitis ◦ Verringerung der LVEF
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ORR: Objektive Ansprechraten; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie § 3 des Kapitel 5 der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt (4). Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der/die Patient*in noch lebte, zensiert.

Validität

Die Validität des Endpunkts OS ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patient*innen) gegeben.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Eine dokumentierte Progression des metastasierten Magenkarzinoms geht für die Patient*innen in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, bedingt durch die Verschlechterung bzw. Verstärkung bereits vorhandener Krankheitssymptome oder aber der Entwicklung neuer Symptome, einher (5). Zudem hat eine Progression eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) und die Notwendigkeit weiterer Behandlungen zur Folge, welche im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind. Eine Verlängerung des PFS ist damit unmittelbar für die Patient*innen relevant. Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang des PFS mit dem OS beim Magenkarzinom (6) und mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in onkologischen Indikationen im Allgemeinen (7). Für Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom hat die Vermeidung der Tumorprogression einen sehr hohen Stellenwert (8).

Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keine gegensätzlichen Effekte zeigen (9). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne

belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (10). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als eigenständigen klinisch relevanten Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (11).

PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.

Operationalisierung

Das PFS ist in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten objektiven radiologischen Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

Die Feststellung einer Progression erfolgte nach den Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) Version 1.1 durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt. Die Tumorevaluierungen nach den RECIST-Kriterien fanden zum Screening sowie im ersten Jahr nach der Randomisierung alle 6 Wochen (± 7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt, falls die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als der Progression der Erkrankung abgebrochen worden war. Die Tumorevaluierung zu Beginn wurde innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung durchgeführt.

Validität

Die RECIST-Kriterien Version 1.1 enthalten die international anerkannten standardisierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren (12). Somit war eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors gewährleistet.

Tumoransprechen

Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumortherapie ist es, eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands zu erreichen und die Lebensqualität zu erhalten.

In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität

zunehmend beeinträchtigt (13, 14). Zur Kontrolle des Tumorwachstums und der begleitenden, belastenden Symptome ist das Tumoransprechen essenziell, wobei die Abnahme der Tumormasse mit einer Linderung der Symptome korreliert (15). Die bestehende Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik und somit der Progress hinausgezögert werden. Tumorassoziierte Beschwerden wie Schmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen werden mit einer Therapie, die auf die Verringerung der Tumormasse abzielt, stärker reduziert als mit einer rein symptomatischen Behandlung bzw. Best Supportive Care (BSC) (16, 17). Der positive Einfluss auf die Symptomlast spiegelt sich auch in einer Verbesserung bestimmter Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie Schluckbeschwerden oder abdominaler Schmerzen wider (16). Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patient*innen.

Die Bestimmung des Tumoransprechens basiert bei Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom primär auf bildgebenden Verfahren, vorzugsweise Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, und wird anhand der aktuellen Version 1.1 der RECIST-Kriterien bewertet (12). Der Therapieverlauf wird mit den in Tabelle 4-5 dargestellten Kategorien beurteilt.

Tabelle 4-5: Tumoransprechen des Magenkarzinoms nach RECIST-1.1-Kriterien

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
<i>Zielläsionen</i>	
CR	Vollständige Rückbildung der Zielläsion
PR	Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % verglichen mit dem Basiswert
PD	Eine Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20 %, verglichen mit der niedrigsten ermittelten Summe
Stabile Erkrankung	Weder PR noch PD im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser innerhalb der Studie
<i>Nicht-Zielläsionen</i>	
CR	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen
Nicht-CR/Nicht-PD	Fortbestehen von einer oder mehreren Nicht-Zielläsionen und/oder Aufrechterhaltung von Tumormarker-Spiegel oberhalb der normalen Grenzwerte
PD	Eindeutiges Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen
CR: Vollständiges Ansprechen; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen Quelle: (12)	

Das Tumoransprechen stellt einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar. In der Studie DESTINY-Gastric04 wurde

das Tumoransprechen primär über die ORR bewertet. Als Zusatzanalysen sind zudem die DCR, die DOR und die TTR dargestellt.

Objektive Ansprechraten (ORR)(Hauptanalyse)

Patientenrelevanz

Die ORR beschreibt den Anteil an Patient*innen, die nach prädefinierter Vorgabe vollständig oder zumindest teilweise auf die Therapie ansprechen.

Die ORR gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (18). Ein erfolgreiches Therapieansprechen ist von direkter Bedeutung für die Patient*innen. Infolge der Reduktion der Tumormasse bzw. Stabilisierung des Tumors vermindert sich die tumorbedingte Symptomlast oder bleibt zumindest konstant; Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, verzögern sich und die Erkrankung im Gesamten stabilisiert sich. (19). Demnach steht eine Verkleinerung des Tumors auch unmittelbar in Verbindung mit der Linderung von Erkrankungssymptomen, die vorrangig durch die Tumorlast verursacht werden, und wird als patientenrelevant erachtet.

Auch die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zur klinischen Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs die ORR als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz damit, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen (9).

Operationalisierung

Die bestätigte ORR ist in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als der Anteil an Patient*innen mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Ansprechen (Partial Response, PR) als bestätigtem besten Gesamtansprechen. Die Ergebnisse der ORR wurden durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bewertet. Die Tumorevaluierungen nach den RECIST-Kriterien fanden zum Screening sowie im ersten Jahr nach der Randomisierung alle 6 Wochen (± 7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt, falls die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als der Progression der Erkrankung abgebrochen worden war. Die Tumorevaluierung zu Beginn wurde innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung durchgeführt.

Validität

Die RECIST-Kriterien Version 1.1 enthalten die international anerkannten standardisierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren (12). Somit war eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors gewährleistet.

Zusatzanalysen zum Tumoransprechen

Für alle nachfolgenden Zusatzanalysen zum Tumoransprechen gilt, dass die Tumorevaluationen wie für die ORR beschrieben stattfanden und die Validität wie für die ORR durch die Verwendung der RECIST-Kriterien Version 1.1 gegeben ist.

Klinische Kontrollrate (DCR) (Zusatzanalyse)

Patientenrelevanz

Ein messbarer Rückgang der Tumormasse korreliert mit dem Therapieansprechen und damit mit einem Rückgang von Krankheitssymptomen. Für Patient*innen ist ein teilweises oder vollständiges Ansprechen auf eine Therapie oder die Stabilisierung der Erkrankung (im Sinne einer Nicht-Verschlechterung) gleichbedeutend mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (20). Ein Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre möglichst lange hinausgezögerte Verschlechterung sind unmittelbar relevant für die Patient*innen. Folglich wird der Endpunkt DCR als wichtiger Aspekt des Tumoransprechens für patientenrelevant erachtet.

Operationalisierung

Die DCR ist in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als Anteil der Patient*innen mit CR, PR oder stabiler Erkrankung für mindestens 6 Wochen (unter Berücksichtigung des Visitenfensters von ± 7 Tagen werden ≥ 5 Wochen verwendet) während der Studienbehandlung basierend auf der Bewertung der Prüfärztein oder des Prüfarztes.

Dauer des Ansprechens (DOR) (Zusatzanalyse)

Patientenrelevanz

Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen assoziiert (21, 22). Auch die EMA empfiehlt die Darstellung von Daten zur DOR zur Wirksamkeitsbeurteilung (9). Der Endpunkt DOR ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Die DOR ist in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und der Progression der Erkrankung (nach RECIST 1.1) oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt.

Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (Zusatzanalyse)

Patientenrelevanz

Ein schnelles Ansprechen auf die Therapie korreliert mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen, da der Rückgang von Krankheitssymptomen für sie direkt spürbar ist. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts TTR gegeben.

Operationalisierung

Die TTR wird in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Feststellung eines bestätigten objektiven Ansprechens (vollständiges Ansprechen [CR] oder PR) durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt.

EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassozierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Patient*innen in der Palliativversorgung zeigen eine Mischung aus unspezifischen und spezifischen Symptomen, die in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägt sein können (23). Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patient*innen direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität der Patient*innen in 5 Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst.

Eine zusätzliche Komponente des EQ-5D-5L ist die visuelle Analogskala (VAS), mittels der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitszustand erfasst wird. Bei der EQ-5D-5L VAS bewerten Patient*innen ihren Gesundheitszustand anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS selbst, wobei der niedrigste Skalenwert 0 den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand abbildet.

In der Studie DESTINY-Gastric04 wurde der EQ-5D-5L zu Beginn des ersten Behandlungszyklus (Baseline) und dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64 und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.

Dargestellt wird die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert, die im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet wurde. Sie wurde in der Studie DESTINY-Gastric04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline.

Als Zusatzanalyse wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Effects Model for Repeated Measures, MMRM) zum Vergleich der Veränderung vom

Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg angewendet (siehe Unterabschnitt „Statistische Methoden“).

Validität

Der EQ-5D-5L ist ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und gilt auch bei onkologischen Indikationen als zuverlässig und valide (24). Der EQ-5D-5L ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25). Die EQ-5D-5L VAS wurde bereits in anderen Verfahren zu onkologischen Therapien als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt (26, 27).

PGI-C

Operationalisierung

Der Fragebogen PGI-C erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patient*innen. Die gesamte Veränderung der Tumorsymptome seit Behandlungsbeginn mit dem Studienmedikament wird dabei durch die Patient*innen selbst auf einer 7-stufigen Antwortskala von 0 („viel besser“) bis 6 („viel schlechter“) eingeschätzt:

Der PGI-C wurde beginnend am Tag 22, dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64, und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.

Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-C die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Die erste klinisch relevante Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Angabe einer Selbsteinschätzung als „ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“.

Validität

Die Bewertung der Symptomschwere gemessen mittels PGI-C ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser wurde außerdem vom G-BA als valider Parameter zur Zusatznutzenableitung in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (28, 29).

PGI-S

Operationalisierung

Der Fragebogen PGI-S ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung der Schwere der tumorbezogenen Symptome. Die Patient*innen werden gebeten, die Antwort zu wählen, die am besten den Grad ihrer allgemeinen Tumorsymptome in der vergangenen Woche

beschreibt. Die 6-stufige Antwortskala enthält Antwortmöglichkeiten von 0 („keine Symptome“) bis 5 („sehr starke Symptome“).

Der PGI-S wurde zu Beginn des ersten Behandlungszyklus (Baseline) und dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64 und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.

Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-S die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Die erste klinische relevante Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline.

Validität

Der PGI-S ist ein anerkanntes Instrument zur Bewertung der Morbidität. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist. Ein entsprechender Endpunkt wurde bereits vom G-BA in früheren Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (30).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Ga

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der Lebensqualität gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (31). Die Lebensqualität wird beim metastasierten Magenkarzinom entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst. Das Tumorwachstum bzw. die Progression kann sich in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen niederschlagen (32). Das IQWiG sieht die gesundheitsbezogene Lebensqualität daher als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ (32).

Eine bessere Symptomkontrolle kann zu einer Stabilisierung der Lebensqualität führen (33). Aufgrund der schlechten Prognose des metastasierten Magenkarzinoms und des raschen Fortschreitens der Erkrankung stellt bereits der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. ein Aufhalten der Verschlechterung ein wichtiges Therapieziel dar.

Gleichermaßen geeignete Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patient*innen mit Magenkarzinom sind der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach (EORTC QLQ-STO22) und der FACT-Ga (34). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Gastric04 anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-Ga erhoben.

Operationalisierung

Der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-Ga ist ein im Jahr 2011 entwickeltes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient*innen mit Magenkarzinom (35, 36). Er besteht aus dem erkrankungsübergreifenden Fragebogen FACT-G und einer Magenkarzinom-spezifischen Subskala (Gastric Cancer Subscale, GaCS). Der Gesamtscore des FACT-Ga ergibt sich aus der Kombination der Scores des FACT-G und der GaCS (Tabelle 4-6).

Der standardisierte Fragebogen FACT-G, der auch in anderen onkologischen Indikationen eingesetzt wird, enthält insgesamt 27 Items, die 4 generischen Subskalen aus den Bereichen physisches Wohlbefinden (physical well-being, PWB), soziales Wohlbefinden (social well-being, SWB), emotionales Wohlbefinden (emotional well-being, EWB) und funktionales Wohlbefinden (functional well-being, FWB) zugeordnet werden (37). Die Scores der 4 generischen Subskalen werden zu dem generischen Gesamtscore FACT-G zusammengefasst.

Die GaCS umfasst insgesamt 19 Items, die krankheitsspezifische Gesichtspunkte wie Gewichtsverlust, Appetit, Magenbeschwerden und -schmerzen, Essgewohnheiten und Verdauungsprobleme bewerten. Die 19 Items des FACT-G und der GaCS werden durch die Patient*innen auf einer 5-Punkte-Skala jeweils von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) beurteilt.

Tabelle 4-6: Zusammensetzung des FACT-Ga

Score	Einzelkomponenten
Gesamtscore FACT-Ga	Gesamtscore FACT-G +GaCS
Gesamtscore FACT-G	<u>Subskalen:</u> PWB-Score (7 Items) + SWB-Score (7 Items) + EWB-Score (6 Items) + FWB-Score (7 Items)
GaCS	19 Items zu krankheitsspezifischen Gesichtspunkten

EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB: Funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden

Der FACT-Ga wurde zu Beginn des ersten Behandlungszyklus (Baseline) und dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64 und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier die Gesamtscores FACT-Ga und FACT-G sowie die GaCS und die Subskalen des FACT-G herangezogen. Es wurde die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Gesamtscores und Subskalen im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline. Die Schwellenwerte der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-Ga sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Schwellenwerte der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-Ga

Score	Schwellenwerte der klinisch relevanten Verschlechterung (15 % der Skalenspannweite)[Punkte]
Gesamtscore FACT-Ga	27,6
Gesamtscore FACT-G	16,2
PWB-Score	4,2
SWB-Score	4,2
EWB-Score	3,6
FWB-Score	4,2
GaCS-Score	11,4

EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FWB: Funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden

Als Zusatzanalyse wurde ein lineares MMRM zum Vergleich der Veränderung vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg angewendet (siehe Unterabschnitt „Statistische Methoden“).

Validität

Der FACT-G wird in der klinischen Praxis und in klinischen Studien häufig eingesetzt, um Therapieeffekte auf die Lebensqualität zu ermitteln. Das Instrument wurde umfangreich validiert (38, 39) und in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert (40, 41).

Der FACT-Ga wurde in Studien mit Patient*innen mit Magenkarzinom international validiert (36). Relevante Komponenten des FACT-Ga korrelierten zudem mit Änderungen in der Karnofsky Performance Scale, die die ärztliche Einschätzung der krankheitsbezogenen Einschränkungen widerspiegelt. Der FACT-Ga wurde in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Magenkarzinom akzeptiert (42).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unter dem Begriff der unerwünschten Ereignisse versteht man jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer klinischen Studie auftreten, unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Die Reduktion therapierelevanter UE wird sowohl vom IQWiG als auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (3). Die VerfO des G-BA nennt in 5. Kapitel § 3 Absatz 1 die Verringerung des Auftretens von UE explizit als patientenrelevanten Effekt (4).

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie DESTINY-Gastric04 ab der Unterzeichnung der Haupt-Einwilligungserklärung durch den Studienteilnehmer bis zu 40 (+7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Eine Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung oder eines Symptoms nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich einer Zunahme der Schwere des Symptoms, wurden als UE erfasst, es sei denn, es handelt sich um ein Anzeichen oder ein Symptom des Magen- oder GEJ-Karzinoms. Das Fortschreiten / die Verschlechterung des Magen- oder GEJ-Karzinoms wird nicht als UE erfasst. Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung stehen, wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, können jedoch als UE erfasst werden.

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wird die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten Eintreten folgender Ereignisse betrachtet:

- Gesamtraten jeglicher UE
 - Jegliche UE
 - SUE
 - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE nach SOC und PT
 - UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.

- Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten (in Anhang 4-G)
- UE von besonderem Interesse (nach SMQ [Standardised MedDRA Query]) (jeweils UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))
 - Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
 - Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Die UE von besonderem Interesse werden im Hinblick auf die geänderten Vorgaben der neuen Dossiervorlage (noch nicht in Kraft getretener Beschluss des G-BA vom 17.07.2025) lediglich in Anhang 4-G abgelegt.

Validität

Die Analyse der Sicherheit erfolgt gemäß Good Clinical Practice für jede Behandlungsgruppe separat mittels MedDRA. Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß CTCAE Version 5 vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS der Studie DESTINY-Gastric04 enthält alle randomisierten Patient*innen. Ausgewertet werden die Patient*innen nach randomisierter Therapie unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Therapie, womit das FAS der Intention-to-treat(ITT)-Population entspricht.

Safety Analysis Set (SAF)

Das SAF der Studie DESTINY-Gastric04 enthält alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient*innen werden nach tatsächlich erhaltener Therapie ausgewertet.

Auswertung der Endpunkte

OS und PFS

Die Auswertung der Endpunkte OS und PFS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse anhand des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt. Der HER2-Status als Stratifizierungsfaktor wurde gemäß der präspezifizierten Pooling-Strategie verwendet.

Zudem werden die Überlebenszeiten grafisch als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung werden im Anhang 4-G dargestellt.

Tumoransprechen: ORR

Die Auswertung der ORR erfolgt anhand des FAS. Zum Vergleich der entsprechenden Rate zwischen den Behandlungsgruppen wird die Cochran-Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie, Region und HER2-Status verwendet. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen KI und dem p-Wert dargestellt. Für einen weiteren Vergleich zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel werden das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) auf einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztabelle abgeleitet. Zu diesen Schätzungen werden asymptotische zweiseitige 95 %-KI angegeben.

Tumoransprechen: DCR (Zusatzanalyse)

Die DCR wurde wie die ORR ausgewertet.

Tumoransprechen: DOR (Zusatzanalyse)

Für die DOR werden nur Patient*innen des FAS mit objektivem Ansprechen analysiert. Die Auswertung der DOR verläuft analog zur Auswertung des PFS (Ereigniszeitanalyse mit identischen Zensierungsgründen). Gemäß der präspezifizierten Pooling-Strategie wurden für die DOR keine Stratifizierungsfaktoren verwendet. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung sowie die Kaplan-Meier-Kurve zur DOR werden im Anhang 4-G dargestellt.

Tumoransprechen: TTR (Zusatzanalyse)

Die TTR wird als Ereigniszeitanalyse wie das OS ausgewertet. Gemäß der präspezifizierten Pooling-Strategie wurde für die TTR der HER2-Status als Stratifizierungsfaktor verwendet. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung sowie die Kaplan-Meier-Kurve zur TTR werden im Anhang 4-G dargestellt.

Patientenberichtete Endpunkte

Für alle patientenberichteten Endpunkte ist die Hauptanalyse die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Diese Ereigniszeitanalyse wird analog zur Analyse des OS durchgeführt. Gemäß der präspezifizierten Pooling-Strategie wurde für alle patientenberichteten Endpunkte der HER2-Status als Stratifizierungsfaktor verwendet.

Als Zusatzanalyse wurde ein lineares MMRM zum Vergleich der Veränderung vom Baseline-Wert zwischen den Behandlungsgruppen über die Zeit hinweg angewendet. Die Kovariaten des MMRM waren die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren, der Erhebungszeitpunkt in Tagen

(Variablenname: „time of visit“), der Interaktionsterm zwischen Behandlung und Erhebungszeitpunkt sowie der Baseline-Wert.

Die Differenzen in den Least-Square-Mittelwerten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sowie das entsprechende zweiseitige 95 %-KI und der p-Wert über alle Zeitpunkte und für jeden einzelnen Zeitpunkt werden präsentiert. Eingeschlossen in das MMRM wurden Patient*innen, die einen Baseline-Wert und mindestens einen nicht fehlenden Wert zu einem späteren Erhebungszeitpunkt vorwiesen. Diese Analyse umfasst nur Bewertungen bis zu dem Zeitpunkt, an dem mindestens 10 Patient*innen in jeder der Behandlungsgruppen vorhanden sind. Werte zum oder nach dem Behandlungsende wurden bei vorzeitigem Behandlungsende den zeitlich nächstgelegenen a priori geplanten Studienvisiten zugeordnet. Die beiden letztgenannten Punkte weichen vom präspezifizierten MMRM ab. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigem 95 %-KI wird zudem grafisch dargestellt. Für den PGI-C und PGI-S ist ein MMRM nicht sinnvoll, da die Antworten nicht in Werte transformiert werden. Sämtliche Auswertungen zum MMRM befinden sich im Anhang 4-G (Ausnahme: Die grafische Darstellung des Verlaufs über die Zeit für die EQ-5D-5L VAS und die Gesamtscores FACT-Ga und FACT-G befinden sich in den jeweiligen Abschnitten der Endpunkte).

Sicherheit – unerwünschte Ereignisse

Sämtliche Analysen zu UE beruhen auf dem SAF. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 (sowohl auf individueller als auch auf Gruppenebene) werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Auswertung erfolgt analog zur Analyse des OS. Gemäß der präspezifizierten Pooling-Strategie wurde für die Sicherheitsendpunkte außer UE, die zum Therapieabbruch führten, UE nach SOC/PT und UE von besonderem Interesse, der HER2-Status als Stratifizierungsfaktor verwendet.

Bei den UE nach SOC und PT wurden für UE, die zum Therapieabbruch führten, Inzidenzen statt Ereigniszeitanalysen berechnet.

Analysesoftware

Für alle Analysen wurde die Software SAS® Version 9.4 oder höher verwendet.

Datenschnitte

Für die Studie DESTINY-Gastric04 war eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt OS präspezifiziert, die nach Beobachtung von 70 % der geplanten OS-Ereignisse stattfinden sollte. Bereits bei dieser Interimsanalyse wurde die Überlegenheit von T-DXd gegenüber Ramucirumab + Paclitaxel nachgewiesen. Für diesen Fall war vorgesehen, dass keine weiteren Datenschnitte mehr ausgewertet werden sollten. Die Studie ist damit abgeschlossen. Die Interimsanalyse entspricht somit der finalen Analyse der Studie DESTINY-Gastric04. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse des Datenschnitt dieser Interimsanalyse vom 24.10.2024 dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Analysepopulation, relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analysen zu untersuchen, wurden in der Studie DESTINY-Gastric04 die nachfolgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Gesamtüberleben

In einer Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben wurde der Behandlungswechsel auf T-DXd (und Disitamab-Vedotin als Folgetherapie) in der Ramucirumab + Paclitaxel-Gruppe mittels Rank-Preserving-Structural-Failure-Time(RPSFT)-Modell untersucht. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

Alle weiteren a priori geplanten Sensitivitätsanalysen werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da sie keine zusätzlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung von T-DXd im gegenständlichen Anwendungsgebiet liefern. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigen zudem in allen Fällen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Patientenberichtete Endpunkte

Für die Gesamtscores des FACT-Ga und FACT-G war a priori die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer Verschlechterung um jeweils mindestens 10 Punkte als Ansprechkriterium definiert. Für das vorliegende Dossier wurde für alle patientenberichteten Endpunkte hingegen post hoc die Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite als Ansprechkriterium ausgewertet.

Die a priori definierten Analysen werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da der Schwellenwert für die Verschlechterung geringer als 15 % der Skalenspannweite ist, auch Tod als Ereignis gezählt wurde und die Analysen keine zusätzlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung von T-DXD im gegenständlichen Anwendungsgebiet liefern. Die Ergebnisse der a priori definierten Analysen bestätigen zudem die Ergebnisse der Hauptanalysen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Analisierte Subgruppen

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden, gemäß neuer Dossiervorlage (noch nicht in Kraft getretener Beschluss des G-BA vom 17.07.2025) zu berücksichtigenden Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
- Region (Asien [exklusive chinesisches Festland], Westeuropa, Chinesisches Festland/Rest der Welt)
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach interaktiver Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) (<6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre und <75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Die ersten 3 genannten Subgruppenmerkmale sind die Stratifizierungsfaktoren in DESTINY-Gastric04. Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere bzw. -stadium können im vorliegenden Fall nicht sinnvoll durchgeführt werden, da keines der a priori definierten Subgruppenmerkmale eine ausreichende Annäherung an die symptomatische Krankheitsschwere darstellt.

Der Vollständigkeit halber werden zusätzliche Subgruppenanalysen, die sich aus den Vorgaben der Dossiervorlage vom 16.12.2021 im Vergleich zur neuen Dossiervorlage ergeben⁹, in Anhang 4-G abgelegt.

Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen für die 4 Subskalen des FACT-G (PWB, SWB, EWB, FWB) und die Subskala FACT-GaCS wurde aufgrund ihrer geringeren Relevanz im

⁹ Betrifft Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse sowie Subgruppenanalysen für alle für OS und PFS präspezifizierten Subgruppenmerkmale und für das für UE präspezifizierte Subgruppenmerkmal Abstammung, die nicht durch die Vorgaben der neuen Dossiervorlage abgedeckt sind.

Vergleich zu den Gesamtscores FACT-G bzw. FACT-Ga und im Hinblick auf die gegenwärtige Bewertungspraxis verzichtet.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patient*innen pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (3).

Unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der gesamten Zielpopulation werden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der UE sowie die UE von besonderem Interesse durchgeführt. Für die Analyse der UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen gemäß Dossiervorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) sowie Subgruppenanalysen für UE nach SOC/PT werden in Anhang 4-G abgelegt.

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit werden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95 %-KI) betrachtet werden.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt, insbesondere wenn sie post hoc durchgeführt wurden. Hierzu gehört auch die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende Kumulierung des Alpha-Fehlers, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt.

Dies bedeutet, dass bei der Testung einer großen Anzahl statistischer Hypothesen, wie vorliegend bei der Durchführung einer Vielzahl an Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen, eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Da keine a priori geplanten Alpha-Adjustierungen vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktionsterme gering und kann lediglich explorativ, nicht aber konfirmatorisch bzw. nicht unmittelbar zur Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens gewertet werden. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt.

Auswertung der Subgruppen

Für die Ereigniszeitanalysen wird für jede Subgruppe das HR und das 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (ohne Stratifizierung) berechnet, das nur einen Term für die Behandlung enthält. Die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird

durch Aufnahme eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppenvariablen in das Cox-Regressionsmodell bewertet. Die p-Werte für den Interaktionsterm werden angegeben.

Für dichotome Endpunkte wird für jede Subgruppe mittels einer 2×2 -Kontingenztabelle ein subgruppenspezifisches OR, RR und RD zusammen mit den asymptotischen zweiseitigen 95 %-KI abgeleitet. Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird für den Vergleich dichotomer Endpunkte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 innerhalb der Subgruppen verwendet. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird mithilfe der Q-Statistik von Cochrane bewertet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Burke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DESTINY-Gastric04 (DS8201-A-U306)	nein	ja	abgeschlossen	21.05.2021 bis 24.10.2024 <u>Datenschnitt:</u> 24.10.2024	<ul style="list-style-type: none"> • T-DXd 6,4 mg/kg KG Q3W • Ramucirumab + Paclitaxel

KG: Körpergewicht; Q3W: Dreiwochentliche Gabe; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

In der vorangegangenen Nutzenbewertung von T-DXd im gegenständlichen Anwendungsgebiet hatte Daiichi Sankyo die Ergebnisse der Zulassungsstudien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.

DESTINY-Gastric01 (DS8201-A-J202) ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, die ausschließlich Patient*innen umfasst, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben. In der vorangegangenen Nutzenbewertung wurde DESTINY-Gastric01 der Teilpopulation b) zugeordnet und ist damit für die Bewertung des Zusatznutzens in der gegenständlichen Teilpopulation (Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie; d. h. Zweitlinientherapie) nicht relevant (43).

DESTINY-Gastric02 ist eine nicht kontrollierte Phase-II-Studie, in die Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Der G-BA hatte in der vorangegangenen Nutzenbewertung festgestellt, dass die Studie DESTINY-Gastric02 keinen Vergleich mit der festgelegten zVT ermöglicht (43). Da mit DESTINY-Gastric04 nun eine aussagekräftige RCT für die gegenständliche Teilpopulation vorliegt, ist DESTINY-Gastric01 damit ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

DESTINY-Gastric01 (nicht im Anwendungsgebiet) und DESTINY-Gastric02 (keine RCT) erfüllen damit die in diesem Abschnitt beschriebenen Anforderungen bereits grundlegend nicht. Sie werden daher im weiteren Verlauf nicht weiter aufgeführt und ihre Ergebnisse werden nicht dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 28. Juli 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

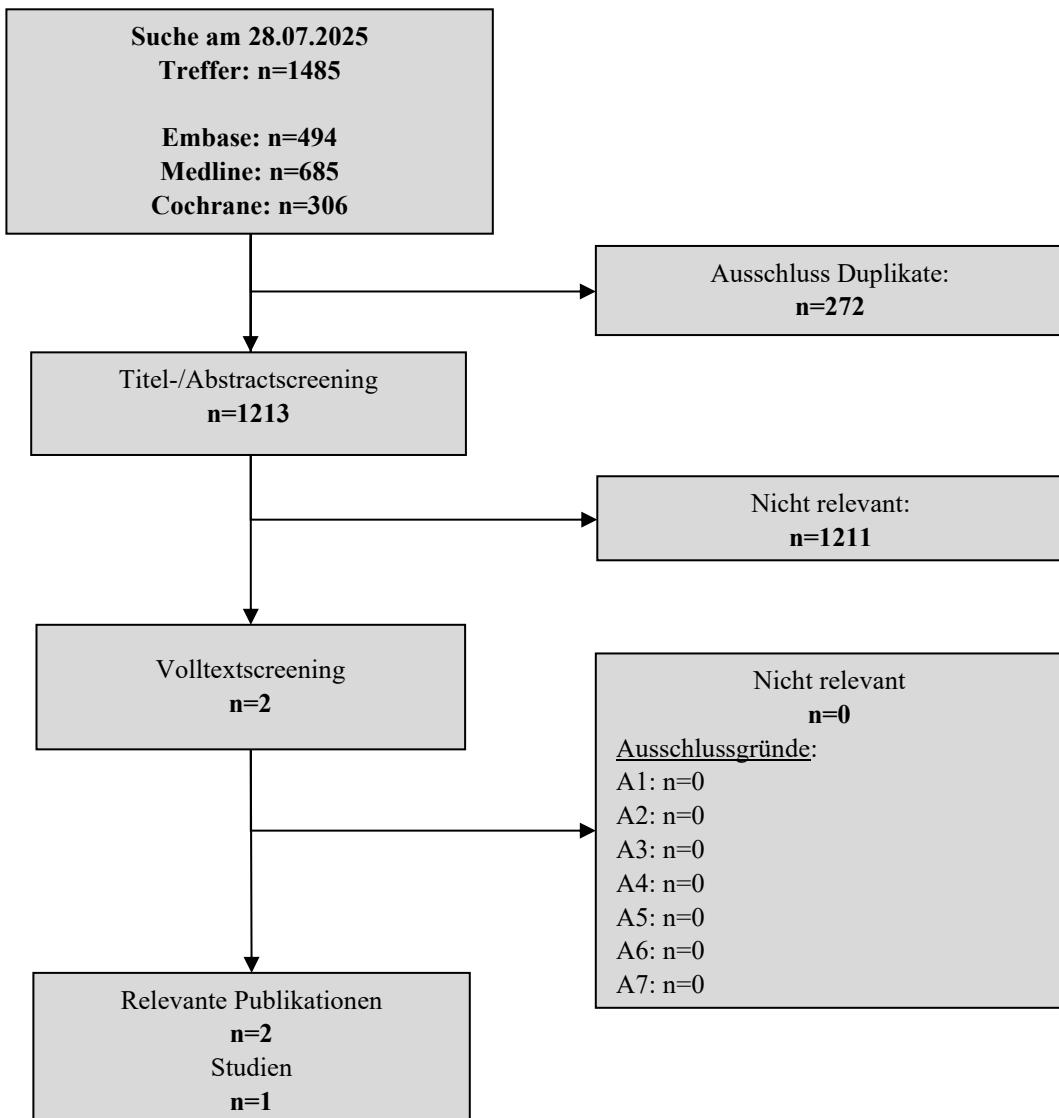


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DESTINY-Gastric04	ClinicalTrials.gov: NCT04704934 (44) EU-CTR: 2020-004559-34 (45) CTIS: 2023-507963-20-00 (46)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

CTIS: Clinical Trial Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 28. Juli 2025

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 12. August 2025

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DESTINY-Gastric04	nein	ja	nein	ja (47)	ja (44–46)	ja (48, 49)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DESTINY -Gastric04	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patient*innen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab- basierten Erstlinien- therapie	Trastuzumab deruxtecan N=246 Ramucirumab + Paclitaxel N=248 Tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten: Trastuzumab deruxtecan: N=244 Ramucirumab + Paclitaxel: N=233	<i>Screening:</i> Bis zu 28 Tage vor Randomisierung <i>Behandlung:</i> Nach Beginn der Studienbehandlung erhalten die Patient*innen T-DXd so lange, bis die Krankheit nach RECIST 1.1 fortschreitet, sie ihre Einwilligung zurückziehen oder eines der anderen Abbruchkriterien erfüllt ist. <i>Nachbeobachtung:</i> Ein <u>Safety-Follow-up</u> erfolgt bis 40 (+7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Ein <u>Survival-Follow-up</u> zur Erfassung des Überlebens und der Folgetherapie erfolgt bis zum Versterben, Rückzug der Einwilligungs- erklärung oder Lost-to- Follow-up, je nachdem, was zuerst eintritt. <i>Datenschnitt:</i> 24.10.2024	Studienzentren: Patient*innen wurden in 117 Studienzentren in 21 Ländern in die Studie eingeschlossen: Asien: China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea, Taiwan Europa: Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Vereinigtes Königreich Rest der Welt: Argentinien, Brasilien, Chile, Israel, Türkei Studienzeitraum: 21.05.2021 bis voraussichtlich 01.05.2026	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • PFS • ORR • DOR • DCR • UE <u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u> • EQ-5D-5L VAS • PGI-C • PGI-S • FACT-Ga

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; ORR: Objektive Ansprechraten; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel	Anmerkungen
DESTINY-Gastric04	6,4 mg/kg Trastuzumab deruxtecan i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Ramucirumab:</u> 8 mg/kg i.v. an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus <u>Paclitaxel:</u> 80 mg/m ² i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	Veränderte sich das Körpergewicht um mehr als 10 % des Baseline-Wertes, wurde die Dosis von 6,4 mg/kg T-DXd entsprechend angepasst. Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten, konnte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Die T-DXd-Dosis konnte zweimal auf 5,4 mg/kg bzw. 4,4 mg/kg reduziert werden. Dosisanpassungen der Therapie mit Ramucirumab + Paclitaxel richteten sich nach den länderspezifischen Fachinformationen. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte bis zu 126 Tage unterbrochen werden.
T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel
Disposition der Patient*innen, n (%)		
Randomisiert	N=246	N=248
FAS ^b	246 (100)	248 (100)
SAF ^b	244 (99,2)	233 (94,0)
Noch unter Therapie ^c	46 (18,9)	43 (18,5)
Therapie beendet ^c	198 (81,1)	190 (81,5)
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%)^c		
Progression der Erkrankung	139 (57,0)	125 (53,6)
UE	25 (10,2)	16 (6,9)
Versterben	13 (5,3)	19 (8,2)
Klinische Progression	14 (5,7)	10 (4,3)
Entscheidung Patient*in	5 (2,0)	16 (6,9)
Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes	2 (0,8)	4 (1,7)

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Relativer Anteil bezogen auf die randomisierten Patient*innen
c: Relativer Anteil bezogen auf das SAF
FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patient*innen mit der jeweiligen Ausprägung bzw. Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel
Beobachtungsdauer^b (Monate) im FAS		
N	246	248
Mittelwert (SD)	11,4 (7,53)	9,3 (7,16)
Median	9,7	7,5
Min; Max	0,30; 39,66	0,03; 34,99

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel
Behandlungsdauer^c (Monate) im SAF		
N	244	233
Mittelwert (SD)	6,56 (5,238)	5,32 (4,392)
Median	5,4	4,6
Min; Max	0,7; 30,3	0,9; 34,9

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum des Studienabbruchs oder Datum des Datenschnitts
c: Definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der letzten Gabe der Studienmedikation + 21 Tage für T-DXd, + 14 Tage für Ram+PTX
FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; SAF: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Stratifizierungsfaktoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
Stratifizierungsfaktoren		
HER2-Status, n (%)		
IHC 3+	207 (84,1)	208 (83,9)
IHC 2+/ISH+	39 (15,9)	40 (16,1)
Region, n (%)		
Asien (exklusive chinesisches Festland)	57 (23,2)	60 (24,2)
Westeuropa	140 (56,9)	139 (56,0)
Chinesisches Festland/Rest der Welt	49 (19,9)	49 (19,8)
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT, n (%)		
<6 Monate	61 (24,8)	61 (24,6)
≥6 Monate	185 (75,2)	187 (75,4)

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interaktive Antworttechnologie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; n: Anzahl der Patient*innen mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika und Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,6 (10,97)	63,4 (10,98)
Median	63,2	64,3
Min; Max	21,1; 84,1	31,9; 87,0
Altersgruppe, n (%)		
<65 Jahre	140 (56,9)	130 (52,4)
≥65 Jahre	106 (43,1)	118 (47,6)
<75 Jahre	222 (90,2)	212 (85,5)
≥75 Jahre	24 (9,8)	36 (14,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	187 (76,0)	205 (82,7)
Weiblich	59 (24,0)	43 (17,3)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	116 (47,2)	130 (52,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	2 (0,8)
Asiatisch	101 (41,1)	97 (39,1)
Andere	28 (11,4)	19 (7,7)
Mehrfachzugehörigkeit	1 (0,4)	0
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	8 (3,3)	11 (4,4)
Nicht hispanisch oder nicht Latino	206 (83,7)	212 (85,5)
Unbekannt	32 (13,0)	25 (10,1)
Körpergewicht (kg)		
n	246	247
Mittelwert (SD)	68,2 (15,72)	67,3 (15,53)
Median	67,0	66,0
Min; Max	32,9; 132,1	36,7; 123,6

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
BMI (kg/m²)		
n	245	245
Mittelwert (SD)	23,9 (4,50)	23,4 (4,47)
Median	23,6	22,8
Min; Max	13,9; 43,7	14,5; 41,7

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
BMI: Body-Mass-Index; n: Anzahl der Patient*innen mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
Krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien		
ECOG-PS, n (%)		
0	97 (39,4)	88 (35,5)
1	148 (60,2)	158 (63,7)
2	1 (0,4)	1 (0,4)
Fehlend	0	1 (0,4)
Nierenfunktion zu Baseline, n (%)		
Normale Funktion	117 (47,6)	120 (48,4)
Milde Funktionseinschränkung	88 (35,8)	88 (35,5)
Moderate Funktionseinschränkung	41 (16,7)	40 (16,1)
Leberfunktion zu Baseline, n (%)		
Normale Funktion	186 (75,6)	185 (74,6)
Milde Funktionseinschränkung	58 (23,6)	57 (23,0)
Moderate Funktionseinschränkung	1 (0,4)	3 (1,2)
Schwere Funktionseinschränkung	1 (0,4)	2 (0,8)
Fehlend	0	1 (0,4)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
Zeit seit der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)		
Mittelwert (SD)	17,5 (14,51)	18,1 (13,46)
Median	12,9	13,6
Min; Max	3,7; 135,1	2,2; 89,5
Lokalisation des primären Tumors, n (%)		
Magen	153 (62,2)	149 (60,1)
GEJ	93 (37,8)	99 (39,9)
Histologischer Subtyp, n (%)		
Adenokarzinom	245 (99,6)	248 (100)
Diffus	25 (10,2)	19 (7,7)
Intestinal	69 (28,0)	66 (26,6)
Mischtyp	6 (2,4)	10 (4,0)
Unbekannt	145 (58,9)	153 (61,7)
Anderer	1 (0,4)	0
Histologischer Tumorgrad, n (%)		
Gut differenziert	25 (10,2)	26 (10,5)
Mäßig differenziert	99 (40,2)	96 (38,7)
Schlecht differenziert	54 (22,0)	47 (19,0)
Undifferenziert	1 (0,4)	5 (2,0)
Unbekannt	67 (27,2)	74 (29,8)
Krankheitsstadium, n (%)		
Metastasiert	230 (93,5)	228 (91,9)
Lokal fortgeschritten	13 (5,3)	16 (6,5)
Lokalisiert	2 (0,8)	3 (1,2)
Unbekannt	1 (0,4)	0
Fehlend	0	1 (0,4)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe, n (%)		
<2	73 (29,7)	75 (30,2)
≥2	173 (70,3)	173 (69,8)
Lebermetastasen in der Vorgeschichte, n (%)		
Ja	147 (59,8)	158 (63,7)
Nein	99 (40,2)	90 (36,3)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
Gruppe		
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, n (%)		
Ja	16 (6,5)	18 (7,3)
Nein	230 (93,5)	229 (92,3)
Fehlend	0	1 (0,4)
Behandlungsintention der vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, n (%)		
Neoadjuvant und/oder adjuvant	0	2 (0,8)
Lokal fortgeschritten	38 (15,4)	23 (9,3)
Metastasiert	205 (83,3)	223 (89,9)
Erhaltungstherapie	1 (0,4)	0
Vorherige systemische Krebstherapie, n (%)		
Jegliche vorherige systemische Krebstherapie	246 (100)	248 (100)
Trastuzumab (Herceptin/zugelassenes Biosimilar)	244 (99,2)	248 (100)
Trastuzumab (Herceptin)	215 (87,4)	221 (89,1)
Trastuzumab (zugelassenes Biosimilar)	31 (12,6)	28 (11,3)
Oxaliplatin	177 (72,0)	157 (63,3)
Fluorouracil	120 (48,8)	123 (49,6)
Capecitabin	110 (44,7)	103 (41,5)
Cisplatin	77 (31,3)	85 (34,3)
Tegafur/Gimeracil/Oteracil (S-1)	45 (18,3)	45 (18,1)
Leucovorin	44 (17,9)	40 (16,1)
Docetaxel	15 (6,1)	17 (6,9)
Pembrolizumab	15 (6,1)	16 (6,5)
Carboplatin	6 (2,4)	8 (3,2)
Nivolumab	6 (2,4)	1 (0,4)
Paclitaxel	5 (2,0)	3 (1,2)
Epirubicin	1 (0,4)	1 (0,4)
Nab-Paclitaxel (Abraxane)	0	4 (1,6)
Andere	44 (17,9)	49 (19,8)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248
Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie, n (%)		
Ja	31 (12,6)	30 (12,1)
Nein	215 (87,4)	218 (87,9)
Vorherige Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab, n (%)		
Ja	20 (8,1)	17 (6,9)
Nein	226 (91,9)	231 (93,1)
Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie, n (%)		
Ja	39 (15,9)	38 (15,3)
Nein	207 (84,1)	210 (84,7)

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
 ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; n: Anzahl der Patient*innen mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PS: Performance Status; SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

DESTINY-Gastric04

Studiendesign

Die Studie DESTINY-Gastric04 ist eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von T-DXd im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel bei erwachsenen Patient*innen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ bei denen nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie eine

Progression aufgetreten war (Einschlusskriterium 4), die aber infolgedessen noch keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten (Ausschlusskriterium 1). Es handelt sich demnach um eine Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd in der zweiten Therapielinie des fortgeschrittenen Settings des Adenokarzinoms des Magens oder GEJs untersucht.

Durchgeführt wurde die Studie in 117 Studienzentren im asiatisch-pazifischen Raum, in Europa und Lateinamerika. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme T-DXd oder Ramucirumab + Paclitaxel randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach HER2-Status, Region und Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie erfolgte.

Im T-DXd-Arm wurden die Patient*innen alle 3 Wochen an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus mit 6,4 mg/kg Trastuzumab deruxtecan i.v. behandelt, wobei im Falle des Auftretens von UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation 2 konsekutive Dosisreduktionen auf 5,4 mg/kg bzw. 4,4 mg/kg möglich waren. Im Vergleichsarm wurde Ramucirumab i.v. an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosis von 8 mg/kg infundiert. Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus als i.v. Infusion in einer Dosis von 80 mg/m² verabreicht. Mögliche Dosisanpassungen von Ramucirumab + Paclitaxel richteten sich nach der länderspezifischen Fachinformation.

Die Patient*innen konnten die Studienbehandlung jederzeit oder nach Ermessen der Prüfärzte abbrechen. Die Behandlung sollte in folgenden Fällen abgebrochen werden: Entscheidung der Patient*innen, Entscheidung der Ärztin oder des Arztes, Lost-to-follow-up, unerwünschte Ereignisse, die die Kriterien für einen dauerhaften Abbruch erfüllen, objektive Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1, klinische Krankheitsprogression, Schwangerschaft, schwere Verletzung des Studienprotokolls, Studienende oder Entscheidung des Sponsors.

Die Wirksamkeit von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel wurde anhand des OS und sekundären Endpunkten, wie PFS, Endpunkten des Tumorausprechens und patientenberichteten Fragebögen untersucht. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte anhand der Erfassung von UE.

Studienpopulation

In die Studie DESTINY-Gastric04 wurden insgesamt 494 Patient*innen randomisiert, 246 davon in den T-DXd-Arm und 248 in den Vergleichsarm (FAS). Behandelt mit der ihnen zugeteilten Studienmedikation wurden 244 Patient*innen im T-DXd-Arm und 233 Patient*innen im Vergleichsarm (SAF).

Disposition, Beobachtungs- und Behandlungsdauer, Folgetherapie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 24.10.2024 hatten insgesamt 198 Patient*innen im T-DXd-Arm die Behandlung abgebrochen, im Vergleichsarm waren es 190 Patient*innen. Der mit Abstand häufigste Abbruchgrund in beiden Behandlungsarmen war eine Progression der Erkrankung (57,0 % der Abbrüche im T-DXd-Arm bzw. 53,6 % im Vergleichsarm), gefolgt von UE (10,2 % bzw. 6,9 %) und Versterben (5,3 % bzw. 8,2 %).

Im Median wurden Patient*innen 5,4 Monate mit Trastuzumab deruxtecan behandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer bei 30,3 Monaten lag. Im Vergleich dazu war die mediane Behandlungsdauer unter Ramucirumab + Paclitaxel mit 4,6 Monaten geringer (bei einer maximalen Behandlungsdauer von 35,0 Monaten). Die mediane Beobachtungsdauer belief sich auf 9,7 Monate im T-DXd-Arm und 7,5 Monate im Vergleichsarm.

Nach Abbruch der Studientherapie konnten Patient*innen in beiden Studienarmen eine Folgetherapie beginnen. Die Folgetherapie war in beiden Behandlungsarmen frei wählbar. Ein Cross-over im engeren Sinne war nicht geplant. Genaue Angaben zu den verabreichten Folgetherapien werden in Tabelle 4-20 dargestellt. Hierbei ist wichtig zu beachten, dass Patient*innen in mehr als nur einer Therapielinie in der Folgetherapie behandelt worden sein konnten. Jedoch erhielten fast alle Patient*innen mit systemischer Folgetherapie eine Drittlinien-Folgetherapie.

Der Anteil der Patient*innen mit Folgetherapie ist in beiden Behandlungsarmen hoch: Rund 70 % der Patient*innen, die ihre Studienmedikation beendeten, erhielten eine Folgetherapie. Darüber hinaus können Patient*innen ohne dokumentierte Folgetherapie im Einklang mit den deutschen Leitlinien auch BSC erhalten haben (5, 50).

Die Folgetherapien entsprechen weitgehend den Empfehlungen der deutschen Leitlinien: In den Leitlinien werden für die Drittlinie T-DXd, Trifluridin/Tipiracil, früher verwendete Wirkstoffe (v. a. Irinotecan, Taxane) sowie BSC empfohlen (5, 50). Auch der Einsatz von T-DXd ist leitlinienkonform: Im Ramucirumab + Paclitaxel-Arm war T-DXd die mit Abstand häufigste Folgetherapie. Eine Re-Therapie mit T-DXd wird hingegen nicht empfohlen und lediglich 2 Patient*innen im T-DXd-Arm erhielten erneut T-DXd.

Tabelle 4-20: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Anzahl (%) der Patient*innen	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel
	N=246	N=248
Art der Folgetherapie^b		
Systemische Therapie	126 (51,2)	118 (47,6)
Strahlentherapie	7 (2,8)	12 (4,8)
Operation	1 (0,4)	1 (0,4)
Andere	1 (0,4)	6 (2,4)

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Anzahl (%) der Patient*innen	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel
	N=246	N=248
Therapielinie der Folgetherapie		
Drittlinie	122 (49,6)	111 (44,8)
Viertlinie	39 (15,9)	37 (14,9)
Fünftlinie	15 (6,1)	10 (4,0)
Andere	14 (5,7)	24 (9,7)
Behandlungsregime der Drittlinien-Therapie		
BDC 1001	0	1 (0,4)
Bevacizumab	0	1 (0,4)
Calcineurin Untereinheit B	0	1 (0,4)
Calciumfolinat	4 (1,6)	2 (0,8)
Calciumfolinat/Fluorouracil/Irinotecan	1 (0,4)	0
Calciumfolinat/Fluorouracil/Irinotecan-Hydrochlorid	8 (3,3)	11 (4,4)
Capecitabin	4 (1,6)	0
Capecitabin/Cisplatin	1 (0,4)	0
Capecitabin/Irinotecan	0	1 (0,4)
Capecitabin/Oxaliplatin	1 (0,4)	0
Carboplatin	1 (0,4)	0
Cisplatin	1 (0,4)	1 (0,4)
Disitamab vedotin	3 (1,2)	11 (4,4)
Docetaxel	4 (1,6)	1 (0,4)
Fluorouracil	7 (2,8)	6 (2,4)
Fluorouracil-Natrium	1 (0,4)	0
Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin	1 (0,4)	0
Fluorouracil/Oxaliplatin	1 (0,4)	0
Folinsäure	2 (0,8)	1 (0,4)
Fruquintinib	3 (1,2)	0
Gimeracil/Oteracil-Kalium/Tegafur	3 (1,2)	0
Immuntherapie	1 (0,4)	0

Studie	DESTINY-Gastric04 ^a	
	Anzahl (%) der Patient*innen	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Ramucirumab + Paclitaxel
	N=246	N=248
Prüfpräparat	3 (1,2)	7 (2,8)
Irinotecan	12 (4,9)	11 (4,4)
Irinotecan-Hydrochlorid	1 (0,4)	3 (1,2)
Irinotecan-Hydrochlorid-Trihydrat	1 (0,4)	0
Nivolumab	1 (0,4)	4 (1,6)
Oxaliplatin	5 (2,0)	1 (0,4)
Paclitaxel	53 (21,5)	5 (2,0)
Nab-Paclitaxel	10 (4,1)	0
Paclitaxel/Ramucirumab	11 (4,5)	1 (0,4)
Pembrolizumab	2 (0,8)	1 (0,4)
Pyrotinib-Maleat	1 (0,4)	1 (0,4)
Ramucirumab	39 (15,9)	5 (2,0)
Regorafenib	0	1 (0,4)
Rivoceranib-Mesylat	1 (0,4)	2 (0,8)
Runimotamab	0	1 (0,4)
Sintilimab	3 (1,2)	1 (0,4)
Tegafur	0	1 (0,4)
Tipiracil-Hydrochlorid/Trifluridin	2 (0,8)	6 (2,4)
Tipiracil/Trifluridin	0	1 (0,4)
Tislelizumab	0	1 (0,4)
Toripalimab	0	1 (0,4)
Trastuzumab	7 (2,8)	7 (2,8)
Trastuzumab deruxtecan	2 (0,8)	42 (16,9)
Trastuzumab mafodotin	0	1 (0,4)
Trifluridin	1 (0,4)	0
Tumornekrosefaktoren (nicht spezifiziert)	1 (0,4)	0

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Die Patient*innen können mit mehr als einer Art von Folgetherapie behandelt worden sein.
N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm

Stratifizierungsfaktoren

In der Studie DESTINY-Gastric04 wurden die Patient*innen nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH), Region (Asien [exklusive chinesisches Festland], Westeuropa, Chinesisches Festland/Rest der Welt) und Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT (<6 Monate vs. \geq 6 Monate) stratifiziert. Bezuglich des HER2-Status wurden 84,1 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 83,9 % der Patient*innen im Vergleichsarm als IHC 3+ kategorisiert. Der verbleibende Anteil der Patient*innen in beiden Behandlungsgruppen wurde als IHC 2+/ISH+ eingestuft (15,9 % im T-DXd-Arm, 16,1 % im Vergleichsarm). Der größte Anteil der Patient*innen mit 56,9 % im T-DXd-Arm und 56,0 % im Vergleichsarm stammte aus Westeuropa. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT betrug bei drei Viertel der Patient*innen in beiden Behandlungsarmen (75,2 % im T-DXd-Arm, 75,4 % im Vergleichsarm) 6 oder mehr Monate.

Demografische Charakteristika und allgemeine Baseline-Charakteristika

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es bezüglich der demografischen Charakteristika im Allgemeinen keine relevanten Unterschiede. Das mittlere Alter lag im T-DXd-Arm bei 61,6 Jahren und im Ramucirumab + Paclitaxel-Arm bei 63,4 Jahren. 76,0 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 82,7 % der Patient*innen im Vergleichsarm waren männlich. Etwa die Hälfte der Studienpopulation war kaukasisch (47,2 % bei T-DXd, 52,4 % im Vergleichsarm).

Krankheitsspezifische Charakteristika

Fast alle Patient*innen waren im lokal fortgeschrittenen (5,3 % im T-DXd-Arm, 6,5 % im Vergleichsarm) bzw. metastasierten Stadium (93,5 % bzw. 91,9 %). Bei etwa 60 % der Patient*innen wurde als primäre Tumorlokalisation der Magen (62,2 % im T-DXd-Arm, 60,1 % im Vergleichsarm) und bei etwa 40 % der Patient*innen der GEJ (37,8 % im T-DXd-Arm, 39,9 % im Vergleichsarm) festgestellt. Dabei wurde der intestinale Subtyp nach Laurén-Klassifikation mit 28,0 % der Fälle im T-DXd-Arm und 26,6 % der Fälle im Vergleichsarm am häufigsten diagnostiziert. In beiden Behandlungsarmen wiesen etwa 70 % der Patient*innen Metastasen in 2 oder mehr Organen beziehungsweise Geweben auf (70,3 % im T-DXd-Arm, 69,8 % im Vergleichsarm). Zu Baseline lag bei etwa zwei Dritteln der Patient*innen eine normale Leberfunktion vor (75,6 % im T-DXd-Arm, 74,6 % im Vergleichsarm); eine normale Nierenfunktion war bei knapp der Hälfte der Patient*innen gegeben (47,6 % im T-DXd-Arm, 48,4 % im Vergleichsarm).

Vorangegangene Therapien

Im Hinblick auf die vorangegangenen Therapien glichen sich die Patient*innen in den beiden Behandlungsgruppen von DESTINY-Gastric04 ebenfalls. Grundsätzlich war es in der Studie erlaubt, auch solche Patient*innen einzuschließen, die die vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapien als neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie erhalten hatten. Tatsächlich wurden aufgrund dessen jedoch nur 2 Patient*innen (beide im Vergleichsarm) eingeschlossen. Fast alle Patient*innen hatten die Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen (15,4 % im T-DXd-Arm, 9,3 % im Vergleichsarm) oder im metastasierten Setting (83,3 % im T-DXd-Arm, 89,9 % im Vergleichsarm) erhalten.

Dabei erhielten (nahezu) alle Patient*innen Trastuzumab, ein Platinderivat (v. a. Oxali- oder Cisplatin) und ein Fluoropyrimidin (Fluorouracil, Capecitabin, S-1). Dieses entspricht auch der Empfehlung in der aktuellen S3-Leitlinie. Dort wird evidenzbasiert und mit dem höchsten Empfehlungsgrad eine Platin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Trastuzumab empfohlen. Für die Erweiterung dieser Kombination um Pembrolizumab bei Programmed Death Ligand-1(PD-L1)-positiven Tumoren gibt es dagegen nur eine schwächere Empfehlung basierend auf einem Expertenkonsens (5).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie DESTINY-Gastric04 wurden erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eingeschlossen, bei denen nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie eine Progression aufgetreten war (Einschlusskriterium 4), die aber infolgedessen noch keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten (Ausschlusskriterium 1) (51). Es handelt sich demnach um Patient*innen, die in der zweiten Therapielinie behandelt werden und damit der Teilpopulation a) des vorliegenden Anwendungsgebiets zuzurechnen sind. Dementsprechend hatte Daiichi Sankyo nur für diese Teilpopulation eine erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt und auf diese Teilpopulation bezieht sich auch die Aufforderung des G-BA zur Vorlage eines neuen Dossiers (2).

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

Die Population der Studie DESTINY-Gastric04 enthielt einen hohen Anteil Patient*innen (etwa 50 %) kaukasischer Herkunft. Die meisten Patient*innen wurden in Westeuropa in die Studie randomisiert (etwa 56 %). Dadurch wird insgesamt auch der deutsche Versorgungskontext wiedergespiegelt.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Verdeckung der Gruppenzuweisung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
DESTINY-Gastric04	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DESTINY-Gastric04 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd mit Ramucirumab + Paclitaxel bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie verglichen wurde.

Die Patient*innen wurden mittels IRT im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen T-DXd oder Ramucirumab + Paclitaxel randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:

- HER2-Status,
- Region und
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie.

Es handelt sich um eine offene Studie. Auf diesen Aspekt der Studie wird auf Endpunktebene genauer eingegangen, da sich die Stärke des Einflusses einer fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung in DESTINY-Gastric04
Mortalität	
Gesamtüberleben	ja
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	ja
Tumoransprechen	ja
EQ-5D-5L VAS	ja
PGI-C	ja
PGI-S	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-Ga	ja
Sicherheit	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE nach SOC und PT	ja
UE von besonderem Interesse ^a	ja

a: Nur im Anhang 4-G dargestellt

EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunkt ebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organ systemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwer UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Gastric04	<p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der/die Patient*in noch lebte, zensiert.</p> <p>Nachverfolgt wurden die Patient*innen im Fall eines Behandlungsabbruchs zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, und danach in einem 2-Monatsrhythmus (± 14 Tage) bis zum Versterben, zum Rückzug der Einverständniserklärung oder zum Studienende, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Die Auswertung des Gesamtüberlebens im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS. Die Analysen wurden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %- KI wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt.</p> <p>Grafisch werden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung werden im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Diese Analyse war präspezifiziert; es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben adjustiert nach Behandlungswechsel mittels RPSFT-Modell

FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die fehlende Verblindung der Endpunktgeber*innen ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf dem FAS; das ITT-Prinzip ist dementsprechend adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Anteil der Patient*innen mit Folgetherapie ist in beiden Behandlungsarmen hoch und die eingesetzten Folgetherapien sind leitlinienkonform (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem zeigt die unter Adjustierung für Behandlungswechsel durchgeführte Sensitivitätsanalyse konsistente Ergebnisse zur primären Analyse zum Gesamtüberleben (siehe nachfolgender Unterabschnitt zur Sensitivitätsanalyse). In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	124 (50,4)	14,7 [12,1; 16,6]	142 (57,3)	11,4 [9,9; 15,5]	0,7024 [0,5504; 0,8964]	0,0044

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b	
	Überlebensrate in % [95 %-KI]		Überlebensrate in % [95 %-KI]	
3 Monate	94,1 [90,2; 96,5]		91,4 [87,0; 94,4]	
6 Monate	83,5 [78,0; 87,7]		74,4 [68,0; 79,7]	
9 Monate	70,3 [63,8; 76,0]		62,2 [55,1; 68,4]	
12 Monate	57,6 [50,3; 64,2]		48,9 [41,5; 55,9]	
18 Monate	39,7 [32,0; 47,3]		34,1 [26,6; 41,8]	
24 Monate	29,0 [21,3; 37,2]		13,9 [7,8; 21,8]	

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: Die Überlebensrate wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall wurde unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm

Die Behandlung mit T-DXd verringerte das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 30 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-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 – und damit

deutlich – länger als unter Ramucirumab + Paclitaxel (11,4 Monate). Die 24-Monats-Überlebensrate war unter T-DXd (29,0 % [95 %-KI: 21,3 %; 37,2 %]) 2,1-mal höher als unter Ramucirumab + Paclitaxel (13,9 % [95 %-KI: 7,8 %; 21,8 %]).

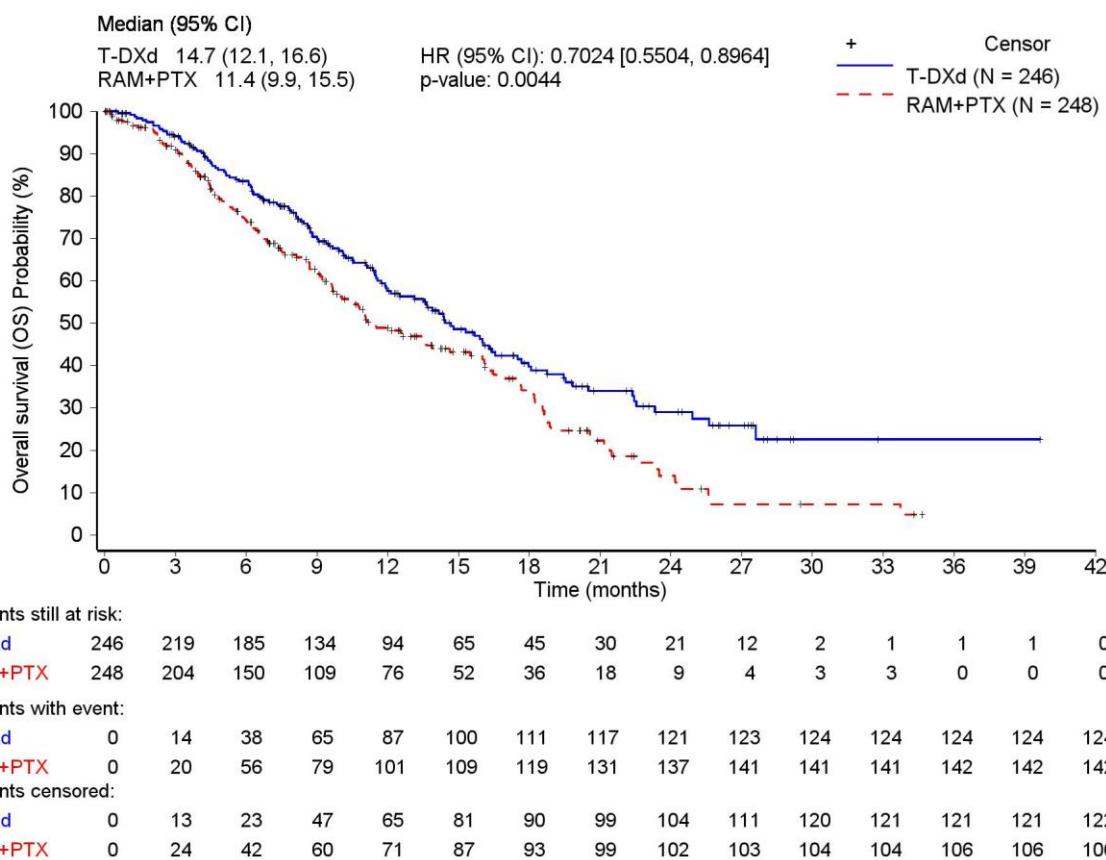


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sensitivitätsanalysen

Gesamtüberleben adjustiert nach Behandlungswechsel mittels RPSFT-Modell

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit denen der primären Analyse des Gesamtüberlebens (OS) konsistent. Insgesamt erhielten 25,8 % der Patient*innen in der Ramucirumab + Paclitaxel-Gruppe in nachfolgenden Therapielinien T-DXd oder Disitamab-Vedotin. Nach Adjustierung für Behandlungswechsel mittels RPSFT-Modells ergab sich basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell ein HR [95 %-KI] von 0,67 [0,49; 0,89].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt Gesamtüberleben sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric04	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten objektiven radiologischen Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Die Feststellung einer Progression erfolgte nach den Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) Version 1.1 durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt.</p> <p>Die Tumorevaluierungen nach den RECIST-Kriterien fanden zum Screening sowie im ersten Jahr nach der Randomisierung alle 6 Wochen (± 7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt, falls die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als der Progression der Erkrankung abgebrochen worden war. Die Tumorevaluierung zu Beginn wurde innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung durchgeführt.</p> <p>Patient*innen wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen, bei denen keine Tumorevaluierungen zu Baseline vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patient*innen, bei denen keine Tumorevaluierungen nach Baseline vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patient*innen, die eine andere Krebsbehandlung als die Studienmedikation vor der Progression der Erkrankung bzw. vor dem Tod begonnen hatten, wurden zum Datum der letzten verfügbaren Tumorevaluierung vor dem Beginn der anderen Krebsbehandlung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Patient*innen, bei denen ein PFS-Ereignis nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorevaluierungen eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung censiert. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung censiert. <p>Die Auswertung des PFS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt.</p> <p>Grafisch werden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der censierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung wurden im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen waren präspezifiziert; es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben <p>FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Beurteilung der Progression durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bei PFS erfolgte unverblindet, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. In der Gesamtschau besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit. Die Auswertung der Endpunkte des PFS erfolgte auf dem FAS; das ITT-Prinzip ist dementsprechend adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für PFS als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	166 (67,5)	6,7 [5,6; 7,1]	156 (62,9)	5,6 [4,9; 5,8]	0,7403 [0,5936; 0,9232]	0,0074

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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).

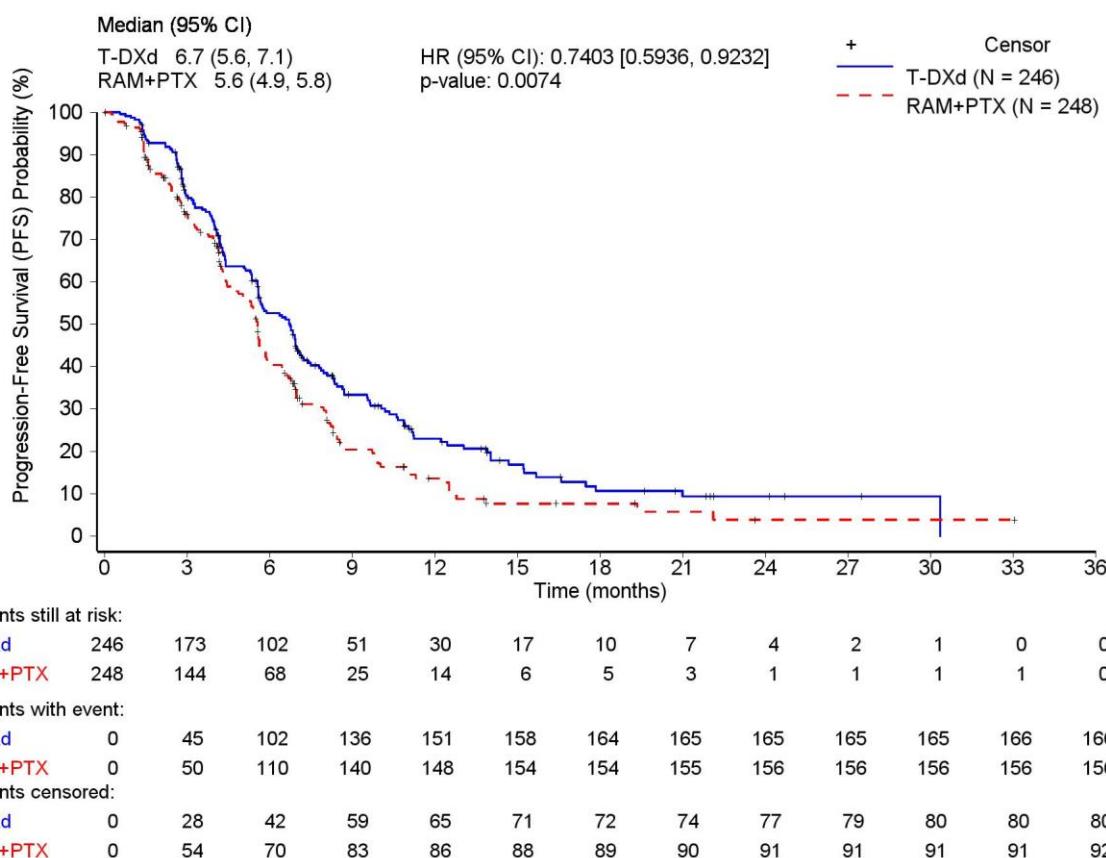


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt Progressionfreies Überleben sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Gastric04	<p>Die Tumorevaluierungen nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 fanden zum Screening sowie im ersten Jahr nach der Randomisierung alle 6 Wochen (± 7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt, falls die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als der Progression der Erkrankung abgebrochen worden war. Die Tumorevaluierung zu Beginn wurde innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung durchgeführt.</p> <p>Das Tumoransprechen lässt sich nach RECIST-Kriterien Version 1.1 in die Kategorien CR, PR, PD oder stabile Erkrankung einordnen (siehe Tabelle 4-5).</p> <p>Objektive Ansprechraten (ORR)</p> <p>Es wurde die ORR betrachtet, bei der ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen nachgewiesen wurde. Dabei ist die Bestätigung von CR und PR durch eine nachfolgende Bewertung erforderlich. Patient*innen mit ausschließlich nicht messbarem Krankheitsbefund zu Beginn wurden nur dann in den Zähler aufgenommen, wenn ein CR beobachtet wurde. Die Bewertung wurde durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt nach RECIST-Kriterien Version 1.1 vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung der ORR erfolgte anhand des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Cochran-Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie IRT (<6 Monate vs. ≥ 6 Monate), Region (Asien [exklusive chinesisches Festland], Westeuropa, Chinesisches Festland/Rest der Welt) und HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) verwendet. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines OR zusammen mit dem zugehörigen Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt. Für einen weiteren Vergleich zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel werden das RR und die RD auf einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztabelle abgeleitet. Zu diesen Schätzungen werden asymptotische zweiseitige 95 %-KI angegeben.</p> <p>Die Analyse war präspezifiziert; es werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechraten (ORR) <p><u>Zusatzanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Kontrollrate (DCR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) <p>CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interaktive Antworttechnologie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechraten; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Auswertung des ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die ORR als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die „Objektive Ansprechraten (ORR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY- Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b	Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b	T-DXd vs. Ram + PTX				
	n (%) [95 %-KI] ^c	n (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^e [95 %-KI]	RD ^f [95 %-KI]	p-Wert ^d	
ORR	104 (42,3) [36,0; 48,7]	69 (27,8) [22,3; 33,8]	1,94 [1,33; 2,84]	1,52 [1,19; 1,95]	14,45 [5,73; 23,18]		0,0006

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
d: Abgeleitet anhand der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung
e: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztabelle mit dem dazugehörigen asymptotischen zweiseitigen 95 %-KI abgeleitet; bei 2×2- Kontingenztabellen, die mindestens eine Nullzelle enthalten, wird zu jeder Zelle 0,5 als Korrekturfaktor addiert
f: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztabelle mit dem dazugehörigen asymptotischen zweiseitigen 95 %-KI abgeleitet
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungszarm; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechraten; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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

Zusatzanalysen

Klinische Kontrollrate

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die „klinische Kontrollrate (DCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY- Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b	Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b	T-DXd vs. Ram + PTX				
	n (%) [95 %-KI] ^c	n (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^e [95 %-KI]	RD ^f [95 %-KI]	p-Wert ^d	
DCR	216 (87,8) [83,1; 91,6]	185 (74,6) [68,7; 79,9]	2,48 [1,53; 4,01]	1,18 [1,08; 1,28]	13,21 [6,02; 20,40]	0,0002	

^a: Datenschnitt vom 24.10.2024
^b: Analysepopulation: FAS
^c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
^d: Abgeleitet anhand der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
^e: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztabelle mit dem dazugehörigen asymtotischen zweiseitigen 95 %-KI abgeleitet; bei 2×2-Kontingenztabellen, die mindestens eine Nullzelle enthalten, wird zu jeder Zelle 0,5 als Korrekturfaktor addiert
^f: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztabelle mit dem dazugehörigen asymtotischen zweiseitigen 95 %-KI abgeleitet
DCR: Klinische Kontrollrate; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; OR: Odds Ratio; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Die Behandlung mit T-DXd verbesserte die klinische Kontrollrate (DCR) statistisch signifikant um 18 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (RR [95 %-KI]: 1,18 [1,08; 1,28]; p=0,0002).

Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n/N ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	n/N ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Patient*innen mit Ereignis	62/104 (59,6)	7,4 [5,7; 10,1]	52/69 (75,4)	5,3 [4,1; 5,7]	0,5735 [0,3953; 0,8321]	0,0033

^a: Datenschnitt vom 24.10.2024
^b: Analysepopulation: FAS
^c: Anzahl der Patient*innen mit objektivem Ansprechen
^d: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
^e: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell
^f: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Die Behandlung mit T-DXd steigerte die Dauer des Ansprechens (DOR) statistisch signifikant um 43 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,40; 0,83]; p=0,0033). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) war unter T-DXd mit 7,4 Monaten um 2,1 Monate länger als unter Ramucirumab + Paclitaxel (5,3 Monate).

Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	104 (42,3)	NE [4,2; NE]	69 (27,8)	NE [NE; NE]	1,5512 [1,1440; 2,1034]	0,0042

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+)
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Die Behandlung mit T-DXd verbesserte das objektive Ansprechen statistisch signifikant um mehr als 50 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,14; 2,10]; p=0,0042). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. a

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt Tumoransprechen sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 EQ-5D-5L VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Gastric04	<p>Innerhalb des EQ-5D-5L beurteilen Patient*innen beurteilen ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen visuellen Analogskala (VAS) auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegenden Analysen transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Der EQ-5D-5L wurde zu Beginn des ersten Behandlungszyklus (Baseline) und dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64 und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben.</p> <p>Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits am selben Tag aus anderem Grund ausgefüllt wurden.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Patient*innen, die keine auswertbaren Erhebungen, keine Erhebung zu Baseline, oder einen Baseline-Wert aufweisen, der keine klinisch relevante Verschlechterung zulässt, werden am Tag der Randomisierung censiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung censiert. Im Gegensatz zum Studien-SAP wird der Tod nicht als Ereignis, sondern als Zensierungsfall betrachtet. Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt.</p> <p>Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der censierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung werden im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) <p><u>Zusatzanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf (MMRM) • Tabellarische Darstellung der mittleren Veränderung über alle Zeitpunkte hinweg (MMRM) (siehe Anhang 4-G) • Tabellarische Darstellung der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf (MMRM) (siehe Anhang 4-G)

Studie	Operationalisierung
EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; SAP: Statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen (siehe nachfolgende Tabelle). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248		
Baseline-/Post-Baseline-Quote				
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert, n (%)	206 (83,7)	176 (71,0)		
Rücklaufquote				
Visite ^b	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^c	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^d	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^c	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^d
Baseline	246	217 (88,2)	248	203 (81,9)
Tag 22	246	204 (82,9)	242	162 (66,9)
Tag 43	234	198 (84,6)	212	136 (64,2)
Tag 64	222	187 (84,2)	186	154 (82,8)
Tag 106	201	162 (80,6)	159	132 (83,0)
Tag 148	153	122 (79,7)	131	105 (80,2)
Tag 190	123	106 (86,2)	92	72 (78,3)
Tag 232	93	75 (80,6)	63	50 (79,4)
Tag 274	64	57 (89,1)	38	30 (78,9)
Tag 316	50	42 (84,0)	27	22 (81,5)
Tag 358	41	36 (87,8)	22	16 (72,7)
Tag 400	30	24 (80,0)	17	13 (76,5)
Tag 442	24	17 (70,8)	8	7 (87,5)
Tag 484	16	13 (81,3)	7	6 (85,7)
Tag 526	12	9 (75,0)	6	5 (83,3)
Tag 568	11	7 (63,6)	5	4 (80,0)
Tag 610	11	8 (72,7)	5	5 (100)
Tag 652	10	7 (70,0)	3	2 (66,7)

Studie: DESTINY-Gastric04^a	Trastuzumab deruxtecan N=246		Ramucirumab + Paclitaxel N=248	
Tag 694	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Tag 736	4	1 (25,0)	2	1 (50,0)
Tag 778	3	3 (100)	2	0
Tag 820	3	3 (100)	1	1 (100)
Tag 862	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 904	1	1 (100)	1	0
Tag 946	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 988	0	0	1	1 (100)
Tag 1030	0	0	1	0
Tag 1072	0	0	1	0

a: Datenschnitt vom 24.10.2024.
b: Die Visite basierte auf den im Studien-SAP festgelegten Zeitfenstern. Die Erhebungen zum Behandlungsende oder nach dem Behandlungsende wurden den entsprechenden Zeitpunkten der Visiten zugeordnet.
c: Anzahl Patient*innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde. Die Erhebung des EQ-5D-5L VAS wurde zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt für Patient*innen erwartet, solange diese am Leben waren, nicht aus der Studie ausgeschieden waren und erwartbar war, dass der Fragebogen gemäß Studienprotokoll zum jeweiligen Zeitpunkt ausgefüllt werden konnte.
d: Anteil basierend auf Anzahl der Patient*innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde
EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; SAP: Statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04^a	Trastuzumab deruxtecan N=246^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	HR^d [95 %-KI]	p- Wert^e
Patient*innen mit Ereignis	79 (32,1)	11,8 [7,2; 18,0]	70 (28,2)	7,9 [5,1; 12,7]	0,8517 [0,6152; 1,1793]	0,3441

a: Datenschnitt vom 24.10.2024.
b: Analysepopulation: FAS.
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS zeigt sich in der Studie DESTINY-Gastric04 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,62; 1,18]; p=0,3441).

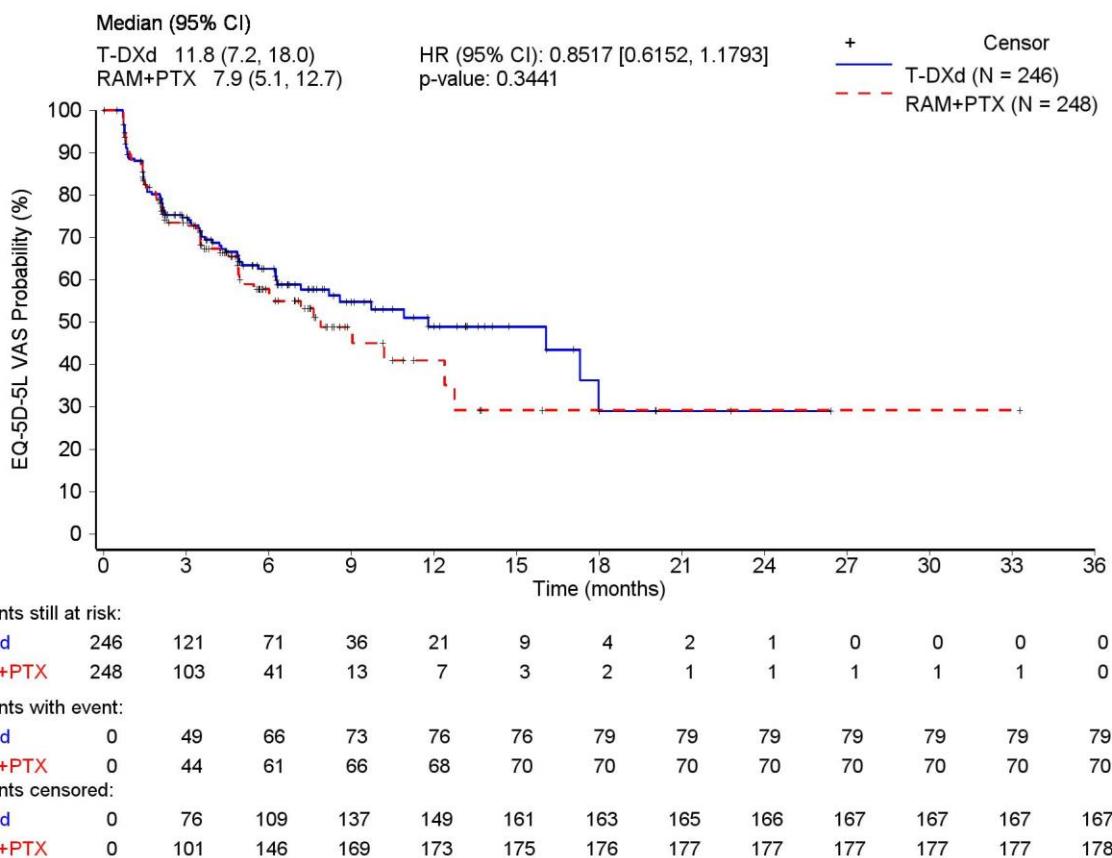


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Zusatzanalyse

Grafische Darstellung der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf (MMRM)

In der Zusatzanalyse des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline (MMRM) zeigt sich für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS im T-DXd-Arm ein weitgehend stabiler Verlauf, während sich der Gesundheitszustand der Patient*innen unter Ramucirumab + Paclitaxel über die Zeit zunehmend verschlechterte.

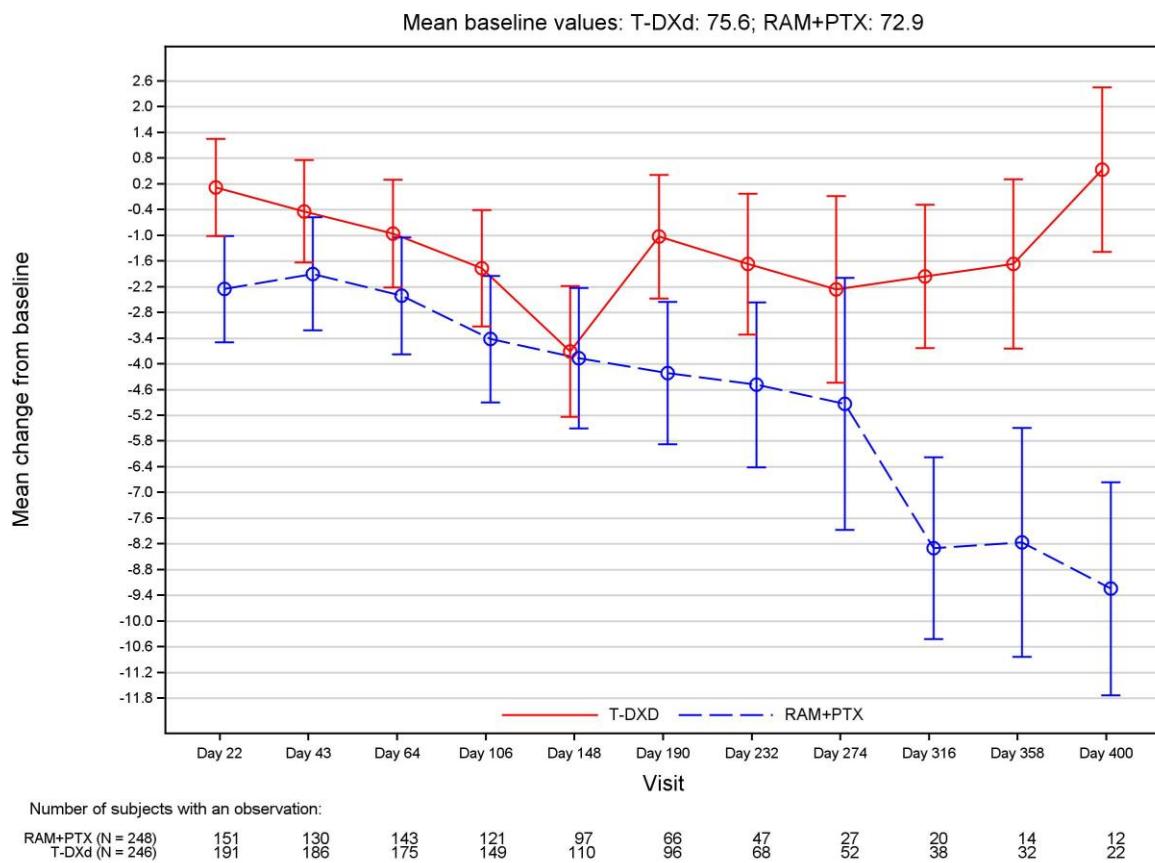


Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Positive Werte entsprechen einer Verbesserung, negative Werte einer Verschlechterung des Gesundheitszustands. EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 5 Levels; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt EQ-5D-5L VAS sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 PGI-C – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts PGI-C

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Gastric04	<p>Der Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGI-C) erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patient*innen. Die gesamte Veränderung der Tumorsymptome seit Behandlungsbeginn mit dem Studienmedikament wird dabei durch die Patient*innen selbst auf einer 7-stufigen Antwortskala von 0 („viel besser“) bis 6 („viel schlechter“) eingeschätzt:</p> <p>Der PGI-C wurde beginnend am Tag 22, dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64, und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.</p> <p>Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-C die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Die erste klinisch relevante Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Angabe einer Selbsteinschätzung als „ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“.</p> <p>Patient*innen, die keine auswertbaren Erhebungen, keine Erhebung zu Baseline, oder einen Baseline-Wert aufweisen, der keine klinisch relevante Verschlechterung zulässt, werden am Tag der Randomisierung zensiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert. Im Gegensatz zum Studien-SAP wird der Tod nicht als Ereignis, sondern als Zensierungsfall betrachtet.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt.</p> <p>Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung werden im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung („ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“) <p>FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SAP: Statistischer Analyseplan</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen (siehe nachfolgende Tabelle). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-C als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248		
Post-Baseline-Quote				
Patient*innen mit mindestens einem Post-Baseline-Wert, n (%)	223 (90,7)	189 (76,2)		
Rücklaufquote				
Visite ^b	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^c	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^d	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^c	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^d
Tag 22	246	195 (79,3)	242	159 (65,7)
Tag 43	234	190 (81,2)	212	134 (63,2)
Tag 64	222	184 (82,9)	186	148 (79,6)
Tag 106	201	155 (77,1)	159	127 (79,9)
Tag 148	153	118 (77,1)	131	103 (78,6)
Tag 190	123	99 (80,5)	92	69 (75,0)
Tag 232	93	73 (78,5)	63	48 (76,2)
Tag 274	64	55 (85,9)	38	29 (76,3)
Tag 316	50	38 (76,0)	27	22 (81,5)
Tag 358	41	36 (87,8)	22	16 (72,7)
Tag 400	30	24 (80,0)	17	13 (76,5)
Tag 442	24	17 (70,8)	8	7 (87,5)
Tag 484	16	13 (81,3)	7	6 (85,7)
Tag 526	12	9 (75,0)	6	4 (66,7)
Tag 568	11	7 (63,6)	5	4 (80,0)
Tag 610	11	8 (72,7)	5	5 (100)
Tag 652	10	7 (70,0)	3	2 (66,7)
Tag 694	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Tag 736	4	1 (25,0)	2	1 (50,0)
Tag 778	3	3 (100)	2	0
Tag 820	3	3 (100)	1	1 (100)

Studie: DESTINY-Gastric04^a	Trastuzumab deruxtecan N=246		Ramucirumab + Paclitaxel N=248	
	Tag 862	1	1 (100)	1
Tag 904	1	1 (100)	1	0
Tag 946	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 988	0	0	1	1 (100)
Tag 1030	0	0	1	0
Tag 1072	0	0	1	0

a: Datenschnitt vom 24.10.2024. Der PGI-C wird zu Baseline nicht erhoben.
b: Die Visite basierte auf den im Studien-SAP festgelegten Zeitfenstern. Die Erhebungen zum oder nach dem Behandlungsende wurden den zeitlich nächstgelegenen a priori geplanten Visiten zugeordnet.
c: Anzahl Patient*innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde. Die Erhebung des PGI-C wurde zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt für Patient:innen erwartet, solange diese am Leben waren, nicht aus der Studie ausgeschieden waren und erwartbar war, dass der Fragebogen gemäß des Studienprotokolls zum jeweiligen Zeitpunkt ausgefüllt werden konnte.
d: Anteil basierend auf Anzahl der Patient:innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde
n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm;
PGI-C: Patient Global Impression of Change; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-C als „ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY- Gastric04^a	Trastuzumab deruxtecan N=246^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	HR^d [95 %-KI]	p-Wert^e
Patient*innen mit Ereignis	67 (27,2)	22,1 [18,0; NE]	87 (35,1)	6,7 [5,0; 12,7]	0,5682 [0,4119; 0,7837]	0,0005

a: Datenschnitt vom 24.10.2024.
b: Analysepopulation: FAS.
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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).

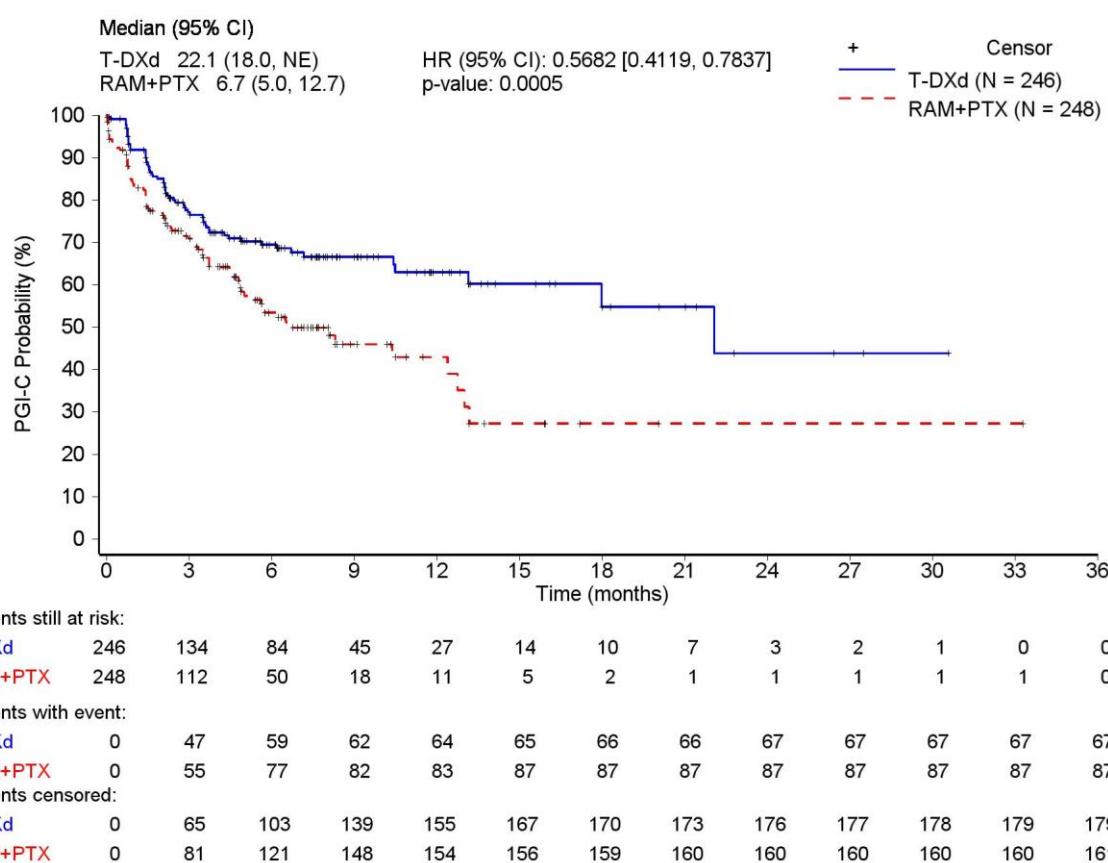


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-C als „ein wenig schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt PGI-C sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 PGI-S – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts PGI-S

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Gastric04	<p>Der Fragebogen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung der Schwere der tumorbezogenen Symptome. Die Patient*innen werden gebeten, die Antwort zu wählen, die am besten den Grad ihrer allgemeinen Tumorsymptome in der vergangenen Woche beschreibt. Die 6-stufige Antwortskala enthält die Antwortmöglichkeiten von 0 („keine Symptome“) bis 5 („sehr starke Symptome“).</p> <p>Der PGI-S wurde zu Beginn des ersten Behandlungszyklus (Baseline) und dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64 und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.</p> <p>Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-S die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Die erste klinisch relevante Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Patient*innen, die keine auswertbaren Erhebungen, keine Erhebung zu Baseline, oder einen Baseline-Wert aufweisen, der keine klinisch relevante Verschlechterung zulässt, werden am Tag der Randomisierung zensiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert. Im Gegensatz zum Studien-SAP wird der Tod nicht als Ereignis, sondern als Zensierungsfall betrachtet.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %- KI werden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt.</p> <p>Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung werden im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt <p>FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SAP: Statistischer Analyseplan</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen (siehe nachfolgende Tabelle). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-S als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248		
Baseline-/Post-Baseline-Quote				
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert, n (%)	198 (80,5)	165 (66,5)		
Rücklaufquote				
Visite ^b	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^c	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^d	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^c	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^d
Baseline	246	209 (85,0)	248	191 (77,0)
Tag 22	246	198 (80,5)	242	160 (66,1)
Tag 43	234	190 (81,2)	212	134 (63,2)
Tag 64	222	184 (82,9)	186	148 (79,6)
Tag 106	201	154 (76,6)	159	128 (80,5)
Tag 148	153	118 (77,1)	131	102 (77,9)
Tag 190	123	99 (80,5)	92	69 (75,0)
Tag 232	93	73 (78,5)	63	48 (76,2)
Tag 274	64	55 (85,9)	38	29 (76,3)
Tag 316	50	38 (76,0)	27	22 (81,5)
Tag 358	41	36 (87,8)	22	16 (72,7)
Tag 400	30	24 (80,0)	17	13 (76,5)
Tag 442	24	17 (70,8)	8	7 (87,5)
Tag 484	16	13 (81,3)	7	6 (85,7)
Tag 526	12	9 (75,0)	6	4 (66,7)
Tag 568	11	7 (63,6)	5	4 (80,0)
Tag 610	11	8 (72,7)	5	5 (100)

Studie: DESTINY-Gastric04^a	Trastuzumab deruxtecan N=246		Ramucirumab + Paclitaxel N=248	
	Tag	Anteil n (%)	Tag	Anteil n (%)
Tag 652	10	7 (70,0)	3	2 (66,7)
Tag 694	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Tag 736	4	1 (25,0)	2	1 (50,0)
Tag 778	3	3 (100)	2	0
Tag 820	3	3 (100)	1	1 (100)
Tag 862	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 904	1	1 (100)	1	0
Tag 946	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 988	0	0	1	1 (100)
Tag 1030	0	0	1	0
Tag 1072	0	0	1	0

a: Datenschnitt vom 24.10.2024.
b: Die Visite basierte auf den im Studien-SAP festgelegten Zeitfenstern. Die Erhebungen zum oder nach dem Behandlungsende wurden den zeitlich nächstgelegenen a priori geplanten Visiten zugeordnet.
c: Anzahl Patient*innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde.
Die Erhebung des PGI-S wurde zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt für Patient:innen erwartet, solange diese am Leben waren, nicht aus der Studie ausgeschieden waren und erwartbar war, dass der Fragebogen gemäß des Studienprotokolls zum jeweiligen Zeitpunkt ausgefüllt werden konnte.
d: Anteil basierend auf Anzahl der Patient:innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde
n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm;
PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	108 (43,9)	3,5 [2,2; 5,6]	90 (36,3)	3,5 [2,1; 5,0]	0,9912 [0,7485; 1,3128]	0,9304

^a: Datenschnitt vom 24.10.2024
^b: Analysepopulation: FAS
^c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
^d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
^e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für die Krankheitssymptomatik gemäß PGI-S zeigt sich in der Studie DESTINY-Gastric04 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,75; 1,31]; p=0,9304).

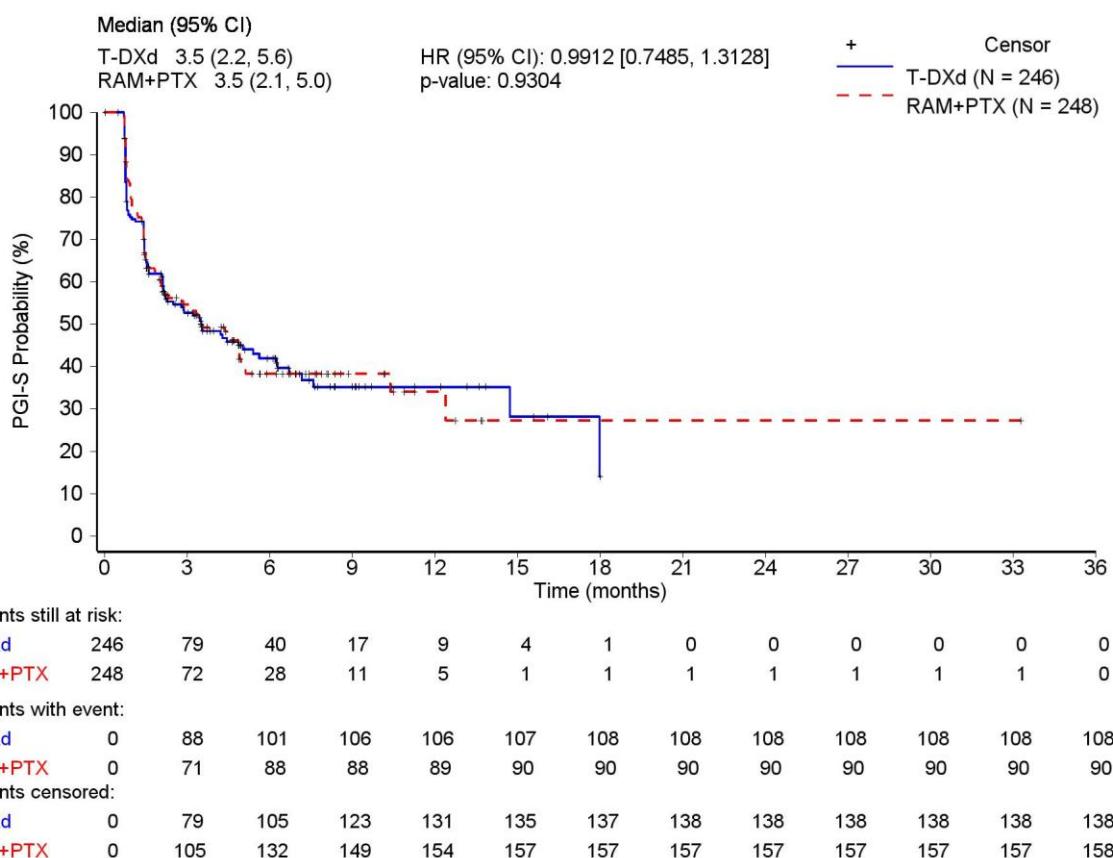


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt PGI-S sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 FACT-Ga – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts FACT-Ga

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Gastric04	<p>Der FACT-Ga ist ein Messinstrument zur Eigenbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient*innen mit einem Magenkarzinom. Er besteht aus einer Magenkarzinom-spezifischen Subskala (GaCS), die 19 Items enthält und weiteren 27 Items, die den folgenden generischen Subskalen zugeordnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physisches Wohlbefinden (PWB) • Soziales Wohlbefinden (SWB) • Emotionales Wohlbefinden (EWB) • Funktionales Wohlbefinden (FWB) <p>Der Wertebereich jedes Items liegt zwischen 0 und 4, wodurch die Subskalen PWB, SWB und FWB Werte zwischen 0 und 28 und die Subskala EWB Werte zwischen 0 und 24 annehmen können.</p> <p>Zusammengefasst werden die 4 generischen Subskalen zu einem generischen Gesamtscore FACT-G mit einem Wertebereich von 0 bis 108. Der FACT-Ga kombiniert den FACT-G mit der Magenkarzinom-spezifischen Subskala GaCS und nimmt Werte zwischen 0 und 184 an.</p> <p>Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Gesamtscores FACT-Ga und FACT-G sowie die GaCS und die FACT-G-Subskalen herangezogen.</p> <p>Der FACT-Ga wurde zu Beginn des ersten Behandlungszyklus (Baseline) und dann alle 3 Wochen (± 3 Tage) bis Tag 64 und anschließend alle 6 Wochen (± 3 Tage) bis zur Follow-up-Visite nach 40 (+7) Tagen, unabhängig von Verzögerungen bei der Dosierung, erhoben. Die Fragebögen wurden auch beim Behandlungsende erfasst, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde, wurden sie ebenfalls bei der Visite zur Krankheitsprogression ausgefüllt, sofern sie nicht bereits aus anderem Grund am selben Tag ausgefüllt wurden.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Gesamtscores und Subskalen im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-7).</p> <p>Patient*innen, die keine auswertbaren Erhebungen, keine Erhebung zu Baseline, oder einen Baseline-Wert aufweisen, der keine klinisch relevante Verschlechterung zulässt, werden am Tag der Randomisierung zensiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert. Im Gegensatz zum Studien-SAP wird der Tod nicht als Ereignis, sondern als Zensierungsfall betrachtet.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt.</p> <p>Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Ergebnisse inklusive der Anzahl und des prozentualen Anteils der zensierten Patient*innen und des detaillierten Grunds für die Zensierung werden im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (siehe Tabelle 4-7) <p><u>Zusatzanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf (MMRM) (Gesamtscores FACT-Ga und FACT-G in diesem Abschnitt; GaCS und Subskalen des FACT-G; siehe Anhang 4-G) • Tabellarische Darstellung der mittleren Veränderung über alle Zeitpunkte hinweg (MMRM) (siehe Anhang 4-G) • Tabellarische Darstellung der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf (MMRM) (siehe Anhang 4-G) <p>EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; PWB: Physisches Wohlbefinden; SAP: Statistischer Analyseplan; SWB: Soziales Wohlbefinden</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACT-Ga“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkt/Erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen (siehe nachfolgende Tabelle). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-Ga als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-Ga für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246	Ramucirumab + Paclitaxel N=248		
Baseline-/Post-Baseline-Quote				
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert, n (%) ^b	205 (83,3)	173 (69,8)		
Rücklaufquote				
Visite ^c	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^d	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^e	Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung, n ^d	Anzahl und Anteil der auswertbaren Patient:innen, n (%) ^e
Baseline	246	216 (87,8)	248	199 (80,2)
Tag 22	246	203 (82,5)	242	162 (66,9)
Tag 43	234	192 (82,1)	212	137 (64,6)
Tag 64	222	187 (84,2)	186	154 (82,8)
Tag 106	201	160 (79,6)	159	132 (83,0)
Tag 148	153	120 (78,4)	131	103 (78,6)
Tag 190	123	103 (83,7)	92	71 (77,2)

Studie: DESTINY-Gastric04^a	Trastuzumab deruxtecan N=246		Ramucirumab + Paclitaxel N=248	
Tag 232	93	75 (80,6)	63	50 (79,4)
Tag 274	64	56 (87,5)	38	30 (78,9)
Tag 316	50	42 (84,0)	27	20 (74,1)
Tag 358	41	36 (87,8)	22	16 (72,7)
Tag 400	30	23 (76,7)	17	13 (76,5)
Tag 442	24	17 (70,8)	8	7 (87,5)
Tag 484	16	13 (81,3)	7	6 (85,7)
Tag 526	12	8 (66,7)	6	4 (66,7)
Tag 568	11	7 (63,6)	5	4 (80,0)
Tag 610	11	8 (72,7)	5	5 (100)
Tag 652	10	7 (70,0)	3	2 (66,7)
Tag 694	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)
Tag 736	4	1 (25,0)	2	1 (50,0)
Tag 778	3	3 (100)	2	0
Tag 820	3	3 (100)	1	1 (100)
Tag 862	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 904	1	1 (100)	1	0
Tag 946	1	1 (100)	1	1 (100)
Tag 988	0	0	1	1 (100)
Tag 1030	0	0	1	0
Tag 1072	0	0	1	0

a: Datenschnitt vom 24.10.2024.

b: Die Anzahl der Patient*innen mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert stimmt bei den Gesamtscores FACT-Ga und FACT-G überein.

c: Die Visite basierte auf den im Studien-SAP festgelegten Zeitfenstern. Die Erhebungen zum oder nach dem Behandlungsende wurden den zeitlich nächstgelegenen a priori geplanten Visiten zugeordnet.

d: Anzahl Patient*innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde. Die Erhebung des FACT-Ga wurde zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt für Patient:innen erwartet, solange diese am Leben waren, nicht aus der Studie ausgeschieden waren und erwartbar war, dass der Fragebogen gemäß des Studienprotokolls zum jeweiligen Zeitpunkt ausgefüllt werden konnte.

e: Anteil basierend auf Anzahl der Patient:innen, von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Ga um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Gesamtscore						
FACT-Ga	56 (22,8)	16,1 [11,8; NE]	54 (21,8)	NE [7,2; NE]	0,7765 [0,5322; 1,1330]	0,1896
FACT-G	63 (25,6)	13,1 [10,9; NE]	68 (27,4)	5,7 [4,9; NE]	0,6758 [0,4779; 0,9555]	0,0255
Subskalen						
Physisches Wohlbefinden (PWB)	92 (37,4)	6,2 [4,9; 16,1]	86 (34,7)	4,9 [3,8; 7,2]	0,8359 [0,6209; 1,1255]	0,2353
Soziales Wohlbefinden (SWB)	75 (30,5)	9,2 [6,2; NE]	75 (30,2)	5,0 [3,8; NE]	0,7938 [0,5758; 1,0944]	0,1533
Emotionales Wohlbefinden (EWB)	71 (28,9)	12,2 [9,2; NE]	75 (30,2)	6,3 [5,0; NE]	0,7009 [0,5060; 0,9710]	0,0316
Funktionales Wohlbefinden (FWB)	85 (34,6)	6,7 [5,1; 16,1]	80 (32,3)	4,9 [3,7; 6,3]	0,8167 [0,6007; 1,1104]	0,1938
GaCS	77 (31,3)	9,7 [6,4; NE]	51 (20,6)	12,4 [7,2; NE]	1,2040 [0,8439; 1,7177]	0,3066

a: Datenschnitt vom 24.10.2024.
b: Analysepopulation: FAS.
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).
EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; FAS: Full Analysis Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; PWB: Physisches Wohlbefinden; Ram: Ramucirumab; SWB: Soziales Wohlbefinden; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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 um 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 den Gesamtscore FACT-Ga und die übrigen Subskalen zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T-DXd und Ramucirumab + Paclitaxel: HR [95 %-KI]:

- Gesamtscore FACT-Ga: 0,78 [0,53; 1,13], p=0,1896
- Subskala Physisches Wohlbefinden: 0,84 [0,62; 1,13], p=0,2353
- Subskala Soziales Wohlbefinden: 0,79 [0,58; 1,09], p=0,1533
- Subskala Funktionales Wohlbefinden: 0,82 [0,60; 1,11], p=0,1938
- Subskala GaCS: 1,20 [0,84; 1,72], p=0,3066

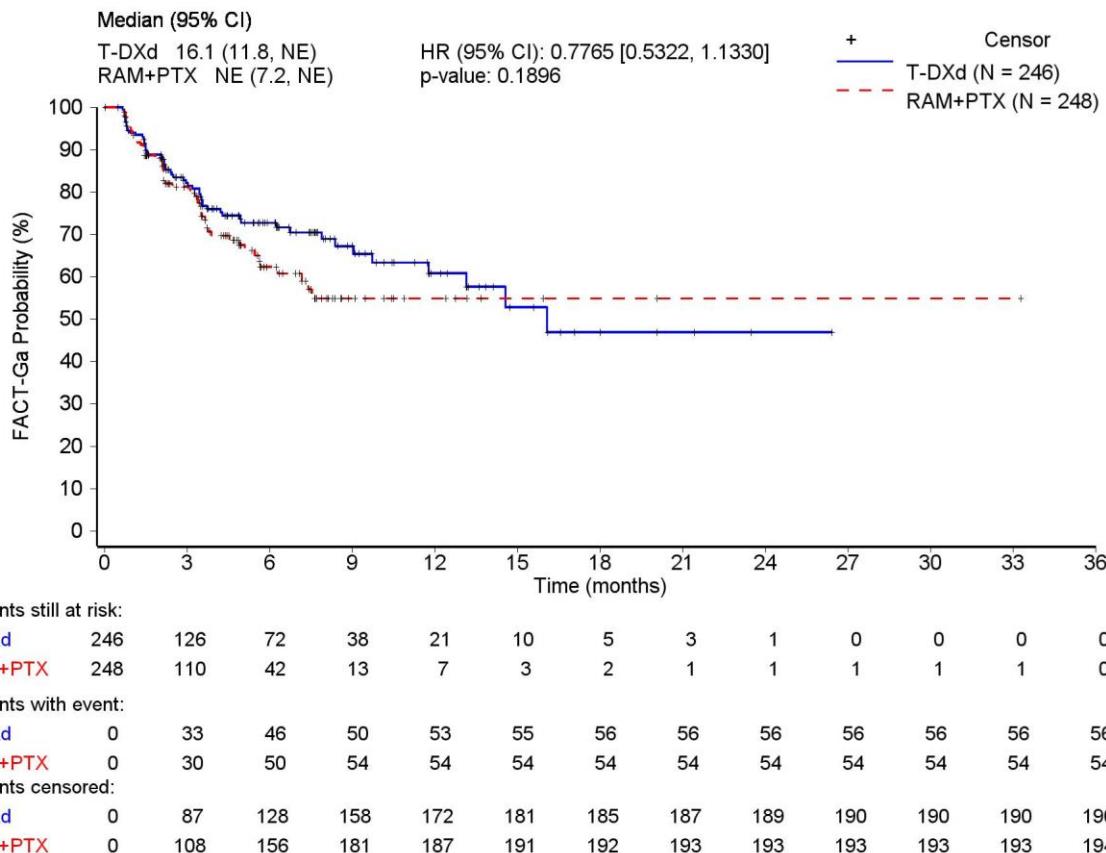


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Ga aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

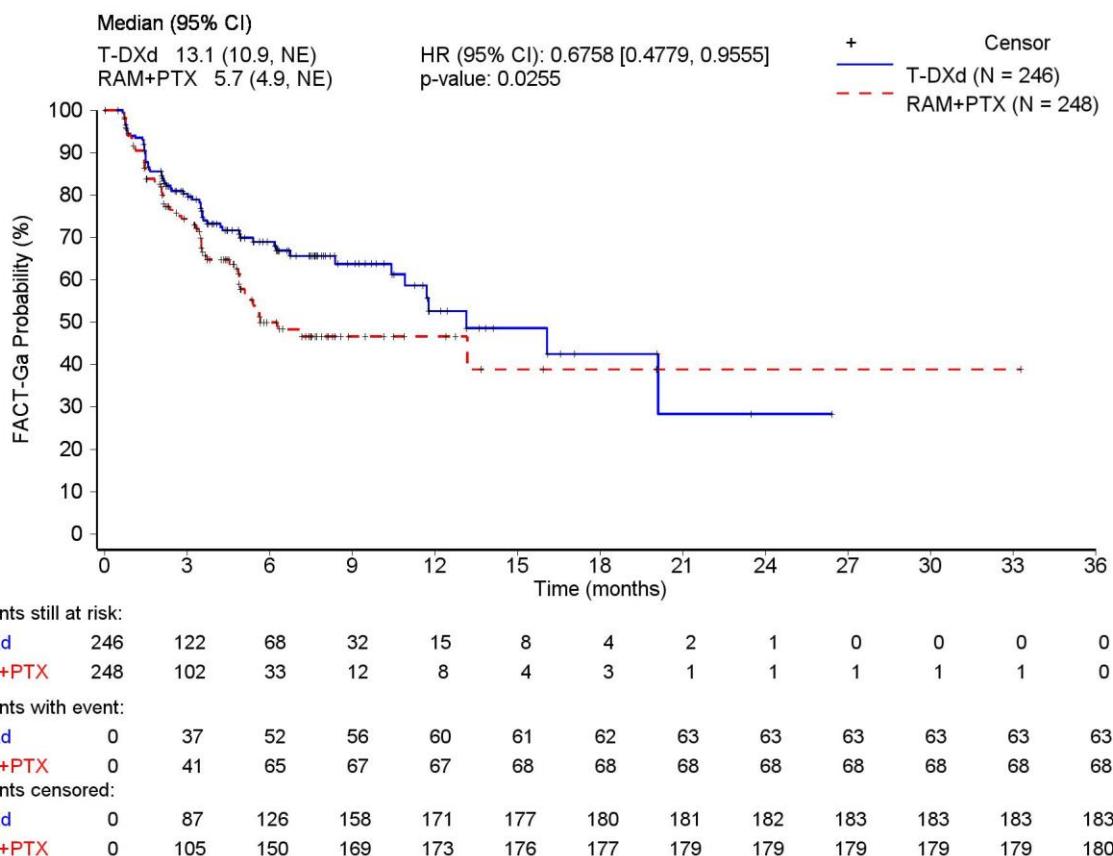


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Zusatzanalysen

Grafische Darstellung der mittleren Veränderung im zeitlichen Verlauf (MMRM)

In der Zusatzanalyse des zeitlichen Verlaufs der mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline (MMRM) zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Ga und FACT-G in beiden Behandlungsarmen eine Verschlechterung im Zeitverlauf. Für den FACT-G war die Einschränkung der Lebensqualität unter Ramucirumab + Paclitaxel tendenziell stärker als unter T-DXd.

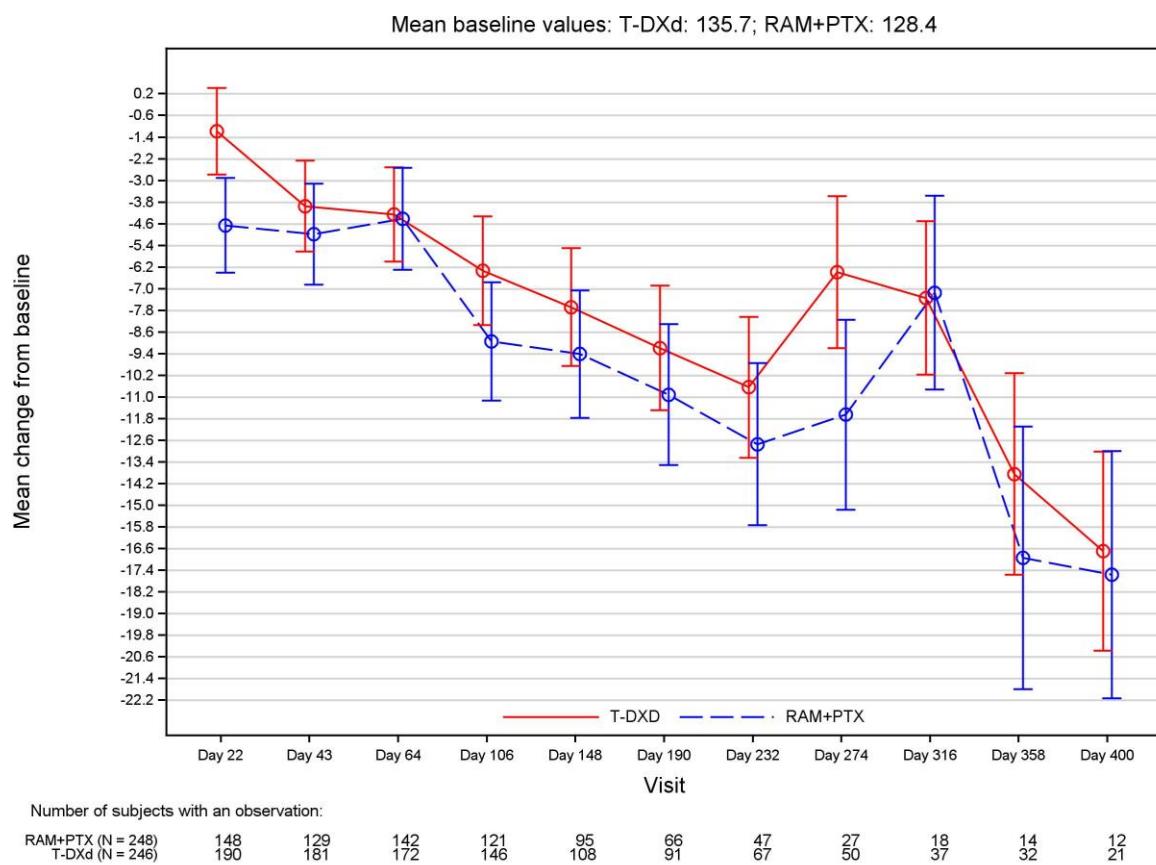


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des FACT-Ga im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Positive Werte entsprechen einer Verbesserung, negative Werte einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

FACT-Ga: Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

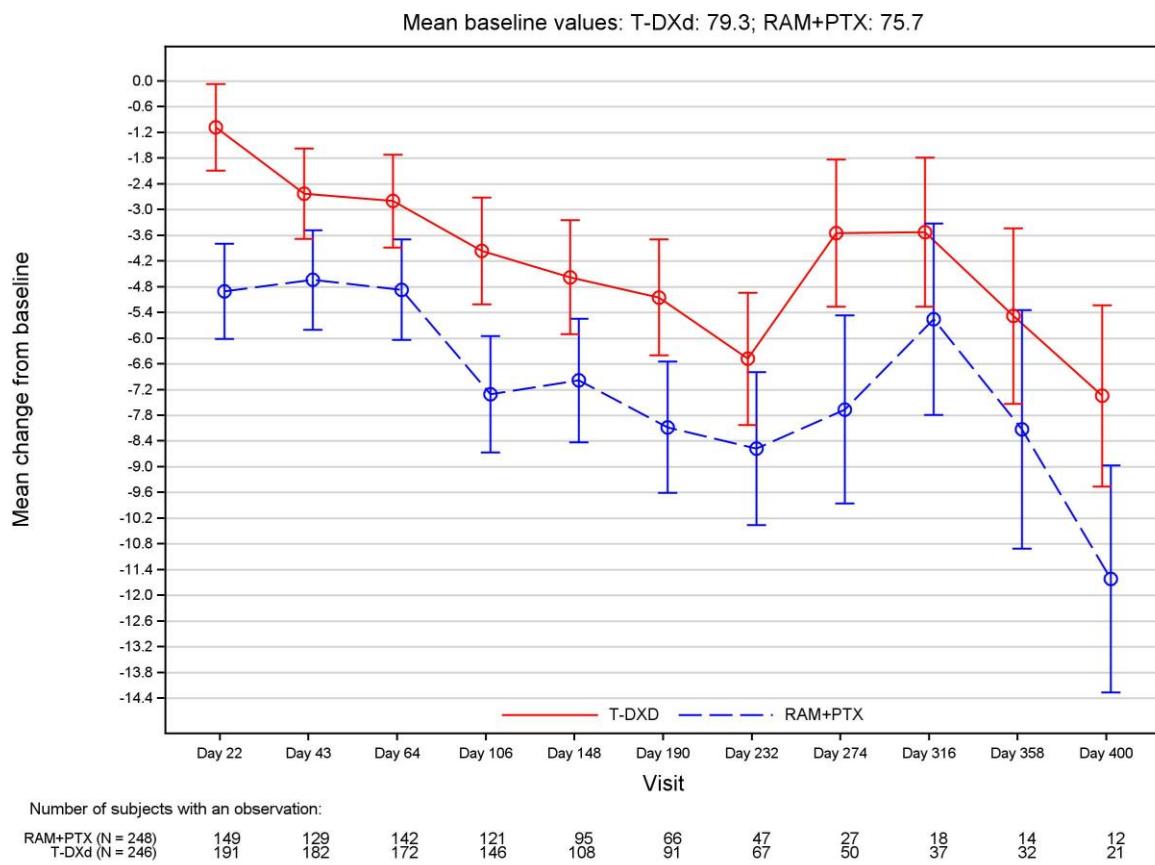


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung des FACT-G im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Positive Werte entsprechen einer Verbesserung, negative Werte einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt FACT-Ga sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-52: Operationalisierung Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Gastric04	<p>UE wurden bis zu 40 (+7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p>Folgende UE werden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten jeglicher UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>UE nach SOC und PT</p> <p>UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities 27.1 (MedDRA) kodiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind. • UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten: Deskriptive Darstellung in Anhang 4-G. <p>Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAF. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Gastric04 (sowohl auf individueller als auch auf Gruppenebene) wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, bei denen die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Eintreten des betrachteten UE untersucht wurde. Patient*innen ohne Ereignis wurden zum Tag der letzten Studienbehandlung +47 Tage, Tag des letzten Kontakts im Fall eines Studienabbruchs oder Datum des Datenschnitts zensiert, je nachdem, welches Ereignis am frühesten eintrat.</p> <p>Die Analysen der Nebenwirkungen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+). Durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+) geschätzt. UE, die zum Therapieabbruch führten, UE nach SOC und PT und UE von besonderem Interesse werden unstratifiziert ausgewertet.</p> <p>Grafisch werden die Ereigniszeitanalysen als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt.</p> <p>Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Gastric04 deskriptive Auswertungen der UE.</p> <p>Für die Analyse werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 24.10.2024 herangezogen.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p><u>Hauptanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten jeglicher UE: Zeit bis zum ersten Eintreten des UE • UE nach SOC und PT: Zeit bis zum ersten Eintreten des UE (bzw. deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, in Anhang 4-G) <p><u>Weitere Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zeit bis zum ersten Eintreten des UE (siehe Anhang 4-G)^a

Studie	Operationalisierung
a: Aufgrund der geänderten Vorgaben zur Erstellung von Nutzendossiers mit Beschluss vom 17.07.2025 (52) wird auf die ausführliche Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse im Hauptteil des Dossiers verzichtet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des IIT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Gastric04						
Gesamtraten jeglicher UE						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führten	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE nach SOC und PT						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE von besonderem Interesse						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die fehlende Verblindung der Endpunktterheber*innen ist für schwere UE und SUE irrelevant, da diese nach festgelegten Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Entscheidung des Arztes bezüglich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Anteil im SAF berücksichtigter Patient*innen nur unwesentlich geringer ist als derjenige im FAS und die Baseline-Charakteristika zwischen SAF und FAS vergleichbar sind. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei allen 3 Kategorien (Gesamtraten jeglicher UE, UE nach SOC und PT, UE von besonderem Interesse) für schwere UE und SUE als niedrig und für jegliche UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch bewertet.

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Jegliche UE	244 (100)	0,1 [0,1; 0,2]	228 (97,9)	0,2 [0,2; 0,2]	1,1721 [0,9762; 1,4074]	0,0966
SUE	100 (41,0)	13,7 [6,6; NE]	101 (43,3)	8,0 [6,2; 11,2]	0,8707 [0,6586; 1,1512]	0,3299
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	166 (68,0)	2,3 [1,6; 3,5]	172 (73,8)	1,6 [1,0; 2,2]	0,7942 [0,6405; 0,9847]	0,0342
UE, die zum Therapieabbruch führten	35 (14,3)	22,1 [17,1; NE]	40 (17,2)	NE [NE; NE]	0,6135 [0,3855; 0,9762]	0,0376

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: SAF
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+).*
e: p-Wert aus Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2-Status (IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+). UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden abweichend davon mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und eines unstratifizierten Log-Rank-Tests analysiert.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes UE; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis

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).

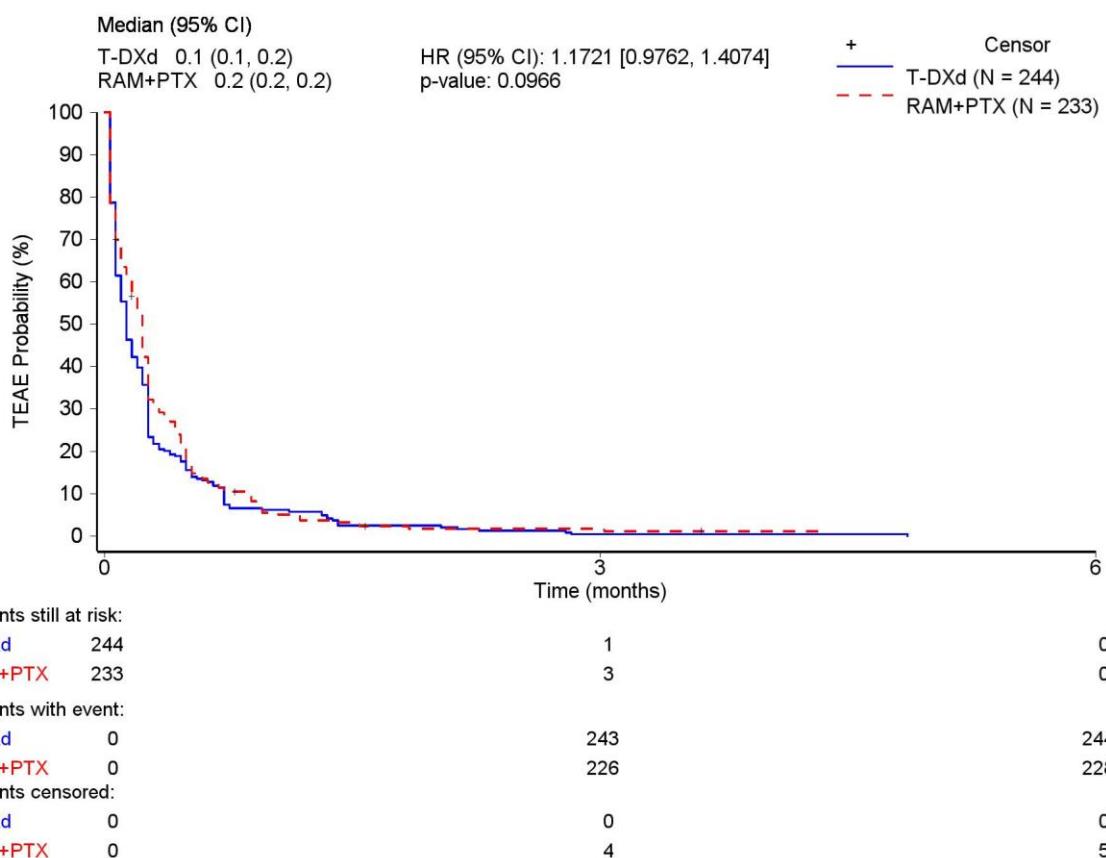


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TEAE: Unerwünschtes Ereignis unter Behandlung

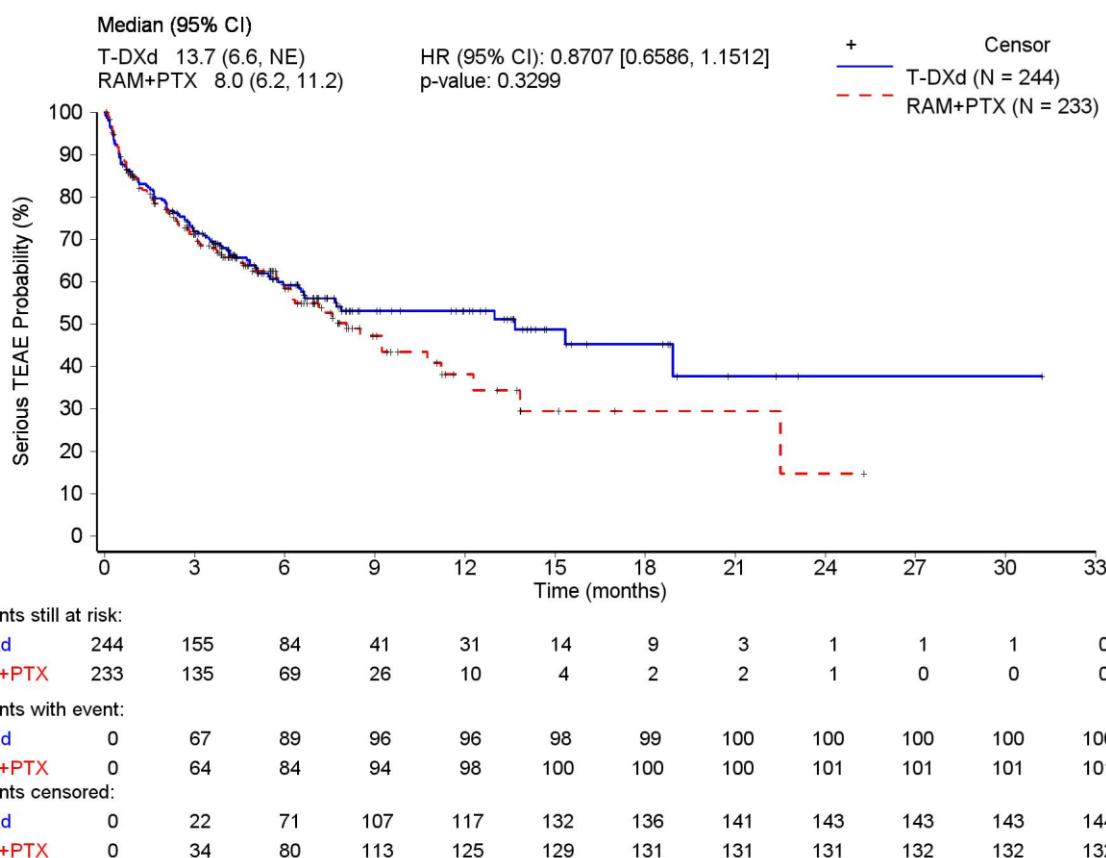


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TEAE: Unerwünschtes Ereignis unter Behandlung

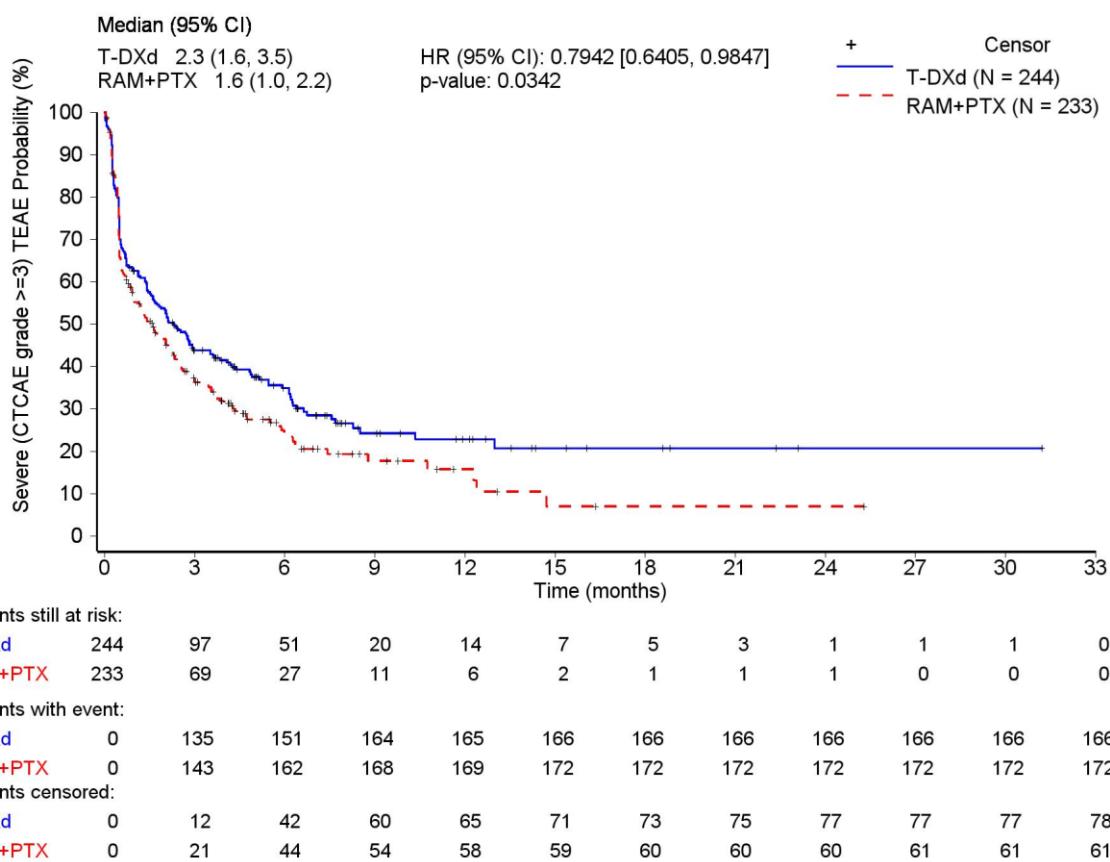


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TEAE: Unerwünschtes Ereignis unter Behandlung

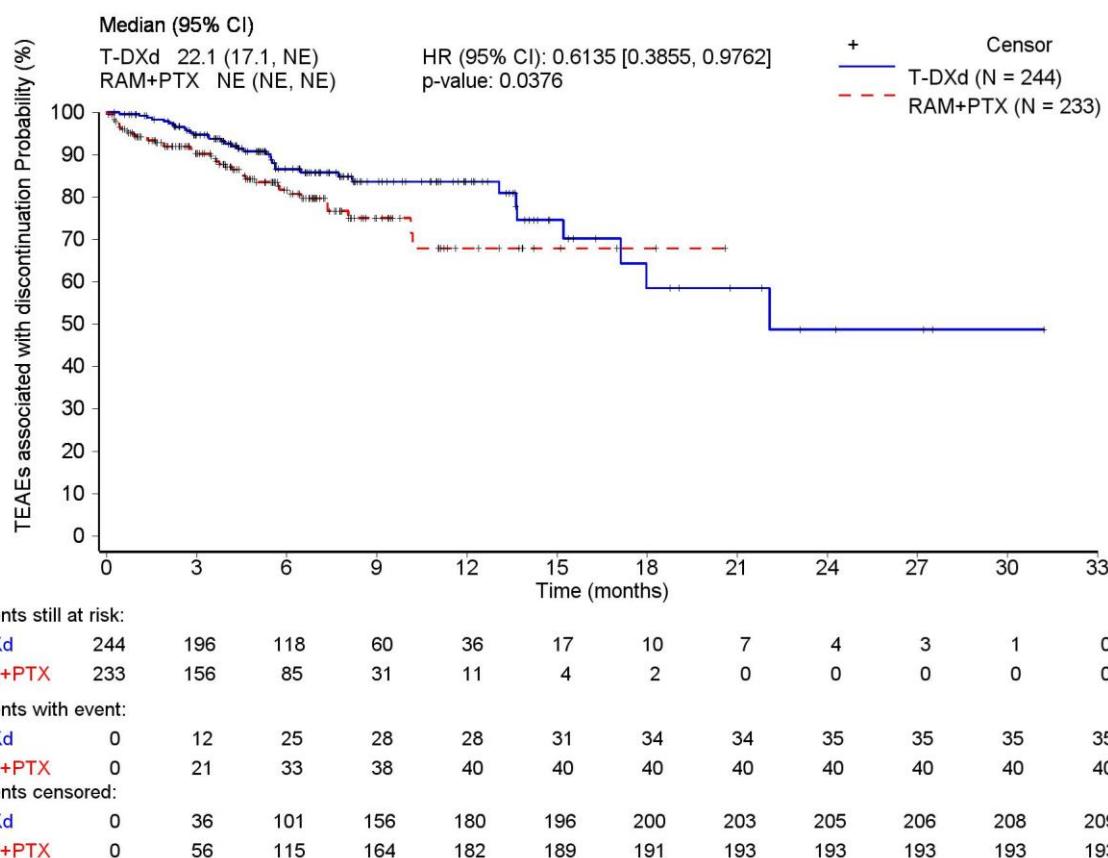


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TEAE: Unerwünschtes Ereignis unter Behandlung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie in den Endpunkten Gesamtrate jeglicher UE sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 10 Patient*innen und $\geq 1\%$ in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
VORTEILE						
<i>Jegliche UE (bewertungsrelevante; d. h. ohne SOC bzw. PT mit nur geringfügigem Unterschied)</i>						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Stomatitis	14 (5,7)	NE [NE; NE]	31 (13,3)	NE [NE; NE]	0,3767 [0,1999; 0,7097]	0,0017
Hämorrhoiden	3 (1,2)	NE [NE; NE]	10 (4,3)	NE [NE; NE]	0,2342 [0,0640; 0,8568]	0,0171
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Progression einer Erkrankung	8 (3,3)	NE [NE; NE]	18 (7,7)	NE [NE; NE]	0,3710 [0,1611; 0,8541]	0,0152
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Epistaxis	4 (1,6)	NE [NE; NE]	34 (14,6)	NE [NE; NE]	0,0962 [0,0341; 0,2712]	<0,0001
Dysphonie	1 (0,4)	NE [NE; NE]	10 (4,3)	NE [NE; NE]	0,0851 [0,0109; 0,6658]	0,0028
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	62 (25,4)	NE [13,2; NE]	114 (48,9)	5,1 [3,7; 6,6]	0,3872 [0,2835; 0,5287]	<0,0001
Periphere sensorische Neuropathie	8 (3,3)	NE [NE; NE]	35 (15,0)	NE [14,1; NE]	0,1685 [0,0779; 0,3648]	<0,0001
Periphere Neuropathie	7 (2,9)	NE [NE; NE]	24 (10,3)	NE [NE; NE]	0,2514 [0,1083; 0,5836]	0,0005
Parästhesie	4 (1,6)	NE [NE; NE]	14 (6,0)	NE [NE; NE]	0,2443 [0,0804; 0,7428]	0,0071
Neurotoxizität	3 (1,2)	NE [NE; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	0,2134 [0,0601; 0,7573]	0,0085

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamt	41 (16,8)	NE [NE; NE]	63 (27,0)	14,6 [14,6; NE]	0,5101 [0,3430; 0,7587]	0,0007
Myalgie	4 (1,6)	NE [NE; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	0,2757 [0,0886; 0,8586]	0,0175
SOC: Gefäßerkrankungen						
Gesamt	18 (7,4)	NE [NE; NE]	56 (24,0)	NE [12,6; NE]	0,2512 [0,1474; 0,4281]	<0,0001
Hypertonie	6 (2,5)	NE [NE; NE]	44 (18,9)	NE [NE; NE]	0,1098 [0,0468; 0,2580]	<0,0001
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	12 (4,9)	NE [NE; NE]	31 (13,3)	NE [NE; NE]	0,2975 [0,1524; 0,5809]	0,0002
Proteinurie	0	NE [NE; NE]	17 (7,3)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	<0,0001
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	8 (3,3)	NE [NE; NE]	26 (11,2)	NE [NE; NE]	0,2514 [0,1136; 0,5560]	0,0002
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0	NE [NE; NE]	10 (4,3)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,0010
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamt	2 (0,8)	NE [NE; NE]	9 (3,9)	NE [NE; NE]	0,1943 [0,0420; 0,8998]	0,0195
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Progression einer Erkrankung	8 (3,3)	NE [NE; NE]	18 (7,7)	NE [NE; NE]	0,3710 [0,1611; 0,8541]	0,0152
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	8 (3,3)	NE [NE; NE]	16 (6,9)	NE [NE; NE]	0,4104 [0,1754; 0,9604]	0,0339
SOC: Gefäßerkrankungen						
Gesamt	2 (0,8)	NE [NE; NE]	26 (11,2)	NE [NE; NE]	0,0622 [0,0147; 0,2628]	<0,0001

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Hypertonie	1 (0,4)	NE [NE; NE]	25 (10,7)	NE [NE; NE]	0,0324 [0,0044; 0,2393]	<0,0001
SUE						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Progression einer Erkrankung	8 (3,3)	NE [NE; NE]	18 (7,7)	NE [NE; NE]	0,3710 [0,1611; 0,8541]	0,0152
NACHTEILE						
<i>Jegliche UE (bewertungsrelevante; d. h. ohne SOC bzw. PT mit nur geringfügigem Unterschied)</i>						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit	129 (52,9)	3,5 [1,4; 8,0]	47 (20,2)	NE [15,8; NE]	3,4360 [2,4587; 4,8019]	<0,0001
Erbrechen	64 (26,2)	NE [NE; NE]	33 (14,2)	NE [NE; NE]	1,9230 [1,2631; 2,9276]	0,0019
SOC: Untersuchungen						
Gewicht erniedrigt	53 (21,7)	NE [NE; NE]	26 (11,2)	NE [NE; NE]	1,8403 [1,1506; 2,9435]	0,0097
Aspartatamino-transferase erhöht	52 (21,3)	NE [14,9; NE]	26 (11,2)	NE [NE; NE]	1,8258 [1,1396; 2,9253]	0,0111
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Interstitielle Lungenerkrankung	20 (8,2)	NE [18,8; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	5,5500 [1,6460; 18,7138]	0,0019
Pneumonitis	19 (7,8)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	8,1164 [1,8890; 34,8734]	0,0008
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Schwindelgefühl	15 (6,1)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	4,4591 [1,2901; 15,4123]	0,0097
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i>						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit	13 (5,3)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,0005
SUE						
Keine	–	–	–	–	–	–

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
a: Datenschnitt vom 24.10.2024						
b: Analysepopulation: SAF						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.						
d: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells						
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis						

In Tabelle 4-55 sind die statistisch signifikanten UE nach SOC/PT dargestellt. Bei den jeglichen UE werden dabei SOC bzw. PT mit nur geringfügigen Unterschieden nicht dargestellt. Die vollständigen Auswertungen finden sich in Anhang 4-G.

Bei 24 SOC bzw. PT zeigen sich Vorteile für T-DXd, davon bei 4 SOC bzw. PT in der Kategorie schwere UE und bei einem PT in der Kategorie SUE. Dagegen ergaben sich nur bei 8 SOC bzw. PT Nachteile, davon bei einem PT in der Kategorie schwere UE (Tabelle 4-55). 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Gastric04) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Gesamtstudienebene befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1. Auf Endpunktebene ergeben sich keine zusätzlichen Aspekte, die zu einer davon abweichenden Einschätzung der Übertragbarkeit führen. Die Ergebnisse der Studie im Endpunkt UE nach SOC und PT sind damit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse – Fazit

In der Gesamtschau verringerte die Behandlung mit T-DXd das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse und UE, die zum Therapieabbruch führten, statistisch signifikant um 21 % bzw. 39 % im Vergleich zu Ramucirumab + Paclitaxel. Für jegliche UE und SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte

¹⁶ unbesetzt

Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie: DESTINY-Gastric04 Endpunkt	HER2-Status	Region	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht
Mortalität						
OS	●	●	●	●	●	●
Morbidität						
PFS	●	●	●	●	●	●
ORR	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○
PGI-C	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-Ga						
Gesamtscore FACT-Ga	○	○	○	○	○	○
Gesamtscore FACT-G	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit						
Gesamtraten UE ○						
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.						
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; IRT: Interaktive Antworttechnologie; ORR: Objektive Ansprechraten; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen wurden wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben berechnet und sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Gastric04

Studie: DESTINY-Gastric04 Endpunkt	HER2-Status	Region	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT	Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	Geschlecht
Mortalität						
OS	0,0073	0,5980	0,9064	0,7449	0,6344	0,1270
Morbidität						
PFS	0,3048	0,8085	0,9780	0,9262	0,6401	0,1016
ORR	0,4715	0,6458	0,9552	0,5348	0,7448	0,8806
EQ-5D-5L VAS ^a	0,0891	0,1142	0,0425	0,5527	0,4430	0,3983
PGI-C ^a	0,6640	0,9166	0,3790	0,2433	0,2454	0,1462
PGI-S ^a	0,6344	0,7578	0,2576	0,6020	0,5321	0,9613
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-Ga ^a						
Gesamtscore FACT-Ga	0,5515	0,3678	0,5691	0,6225	0,6745	0,0797
Gesamtscore FACT-G	0,7638	0,8302	0,9596	0,9771	0,9888	0,5282
Sicherheit und Verträglichkeit						
Gesamtraten UE						
Jegliche UE	0,1799	0,0760	0,7275	0,9615	0,1956	0,8423
SUE	0,0001	0,3551	0,2303	0,1534	0,4119	0,2414
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,0092	0,3649	0,1549	0,8505	0,4478	0,8081
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,0011	0,1143	0,1485	0,0205	0,3465	0,9514

Studie: DESTINY-Gastric04 Endpunkt	HER2-Status	Region	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht
UE nach SOC und PT^a						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,4043	0,7080	0,8258	0,1346	0,9119	0,3137
PT: Stomatitis	0,6817	0,5649	0,0962	0,4677	0,2276	0,5789
PT: Hämorrhoiden	0,2344	0,4561	0,2633	NB	0,4253	0,2507
PT: Übelkeit	0,1814	0,7202	0,7484	0,2867	0,6297	0,5228
PT: Erbrechen	0,3221	0,1493	0,5219	0,9160	0,7006	0,8786
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Progression einer Erkrankung	0,4475	0,4363	0,7923	0,0214	0,3270	0,4225
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,2094	0,3855	0,5117	0,3103	0,4901	0,3845
PT: Appetit vermindert	0,7798	0,3949	0,7328	0,2856	0,4680	0,1835
SOC: Untersuchungen, PT: Gewicht erniedrigt	0,9703	0,9336	0,5891	0,0415	0,7887	0,4494
PT: Aspartataminotransferase erhöht	0,1976	0,2159	0,1343	0,5444	0,3157	0,8383
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Thrombozytopenie	0,6859	0,1849	0,3642	0,4684	0,3407	0,9865
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Interstitielle Lungenerkrankung	0,2748	0,1118	0,7200	0,1569	0,4292	0,4616
PT: Pneumonitis	0,6861	0,8984	0,4436	0,0725	0,3807	0,4678
PT: Epistaxis	0,6881	0,4280	0,0585	0,7530	0,4005	0,2959
PT: Dysphonie	0,6459	NB	NB	NB	0,7337	NB
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,5096	0,1844	0,4769	0,8744	0,6268	0,1645
PT: Schwindelgefühl	0,5650	0,7674	0,4001	0,2634	0,3995	0,3460
PT: Periphere sensorische Neuropathie	0,9899	0,1620	0,8745	0,4984	0,7183	0,7887
PT: Periphere Neuropathie	0,9317	0,5977	0,2858	0,5389	0,0212	0,4863
PT: Parästhesie	0,6932	0,3549	0,9390	0,6552	0,3738	0,9046
PT: Hypoästhesie	NB	0,7624	NB	NB	0,5512	NB

Studie: DESTINY-Gastric04 Endpunkt	HER2-Status	Region	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht
PT: Neurotoxizität	0,9996	0,4825	0,3208	0,6312	0,5978	NB
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,7354	0,2328	0,5087	0,6204	0,5235	0,7230
PT: Rückenschmerzen	0,6834	0,0319	0,2154	0,7422	0,0715	0,5055
PT: Myalgie	0,2289	NB	0,4339	0,6393	0,5507	0,8522
PT: Schmerz in einer Extremität	0,5120	NB	NB	NB	0,6145	0,4458
SOC: Gefäßerkrankungen	0,4826	0,1364	0,2740	0,9315	0,3678	0,2097
PT: Hypertonie	0,7565	0,4600	0,6873	0,3643	0,2359	0,6390
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,0106	0,1272	0,3988	0,7470	0,9043	0,1598
PT: Proteinurie	0,9999	NB	0,9997	0,9996	0,9999	0,9998
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,1080	0,0965	0,0181	0,0483	0,5839	0,0101
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	NB	NB	NB	NB	0,9996	NB
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,9270	NB	0,5970	0,8783	0,5485	0,3766
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,4968	NB	NB	NB	0,6200	0,4538
SUE nach SOC und PT						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Progression einer Erkrankung	0,4475	0,4363	0,7923	0,0214	0,3270	0,4225
Schwere UE nach SOC und PT						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	0,9997	1,0000	0,9998	NB	0,9999	NB
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Progression einer Erkrankung	0,4475	0,4363	0,7923	0,0214	0,3270	0,4225
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,0395	0,1121	0,5969	0,1213	0,8212	0,2854

Studie: DESTINY-Gastric04 Endpunkt	HER2-Status	Region	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	Geschlecht
SOC: Gefäßerkrankungen	0,4574	0,2288	0,4964	0,1252	0,1372	0,2579
PT: Hypertonie	0,5856	0,4887	0,6189	0,2602	0,6725	0,4099

a: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

b: Subgruppenanalysen wurden nur für SOC und PT durchgeführt, für die ein Behandlungsunterschied mit einem p-Wert <0,05 in der gesamten SAF-Population auftrat

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; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRT: Interaktive Antworttechnologie; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NB: Nicht bestimmbar; ORR: Objektive Ansprechraten; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) sowie Subgruppenanalysen für UE nach SOC/PT werden in Anhang 4-G abgelegt. Des Weiteren folgt die Darstellung der Subgruppenanalysen den Vorgaben der neuen Dossiervorlage (noch nicht in Kraft getretener Beschluss des G-BA vom 17.07.2025). Zusätzliche Subgruppenanalysen, die sich aus den Vorgaben der Dossiervorlage vom 16.12.2021 ergeben¹⁹, sind der Vollständigkeit halber ebenfalls in Anhang 4-G abgelegt.

¹⁹ Betrifft Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse sowie Subgruppenanalysen für alle für OS und PFS präspezifizierten Subgruppenmerkmale und für das für UE präspezifizierte Subgruppenmerkmal Abstammung, die nicht durch die Vorgaben der neuen Dossiervorlage abgedeckt sind.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – Gesamtüberleben (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen vom Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY- Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: HER2-Status; p-Wert Interaktionstest: p=0,0073 ^f						
IHC 3+	107/207 (51,7)	14,4 [11,9; 16,4]	117/208 (56,3)	13,4 [10,8; 16,5]	0,7934 [0,6098; 1,0324]	0,0847
IHC 2+/ISH+	17/39 (43,6)	17,7 [9,1; NE]	25/40 (62,5)	7,4 [4,5; 10,7]	0,3486 [0,1828; 0,6648]	0,0009

^a: Datenschnitt vom 24.10.2024
^b: Analysepopulation: FAS
^c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
^d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
^e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
^f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für den Endpunkt OS zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *HER2-Status*.

Bezüglich dieses Merkmals ergeben sich Vorteile für T-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Dieser ist für Patient*innen mit IHC 2+/ISH+ statistisch signifikant. Für Patient*innen mit IHC 3+ ist der Effekt statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wird diese Effektmodifikation für den Endpunkt OS als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.2 Morbidität – EQ-5D-5L VAS (Subgruppenanalysen)

Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS um 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=246 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=248 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT; p-Wert Interaktionstest: p=0,0425 ^f						
<6 Monate	23/61 (37,7)	5,6 [3,5; NE]	11/61 (18,0)	12,4 [12,4; NE]	1,6539 [0,8044; 3,4009]	0,1659
≥6 Monate	56/185 (30,3)	16,1 [8,6; NE]	59/187 (31,6)	7,6 [4,9; 12,7]	0,7160 [0,4945; 1,0368]	0,0757

^a: Datenschnitt vom 24.10.2024
^b: Analysepopulation: FAS
^c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
^d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
^e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
^f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interaktive Antworttechnologie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT*. Da sich jedoch für keine Subgruppe dieses Merkmals ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt und dies mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation übereinstimmt, wird diese Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)

4.3.1.3.2.3.1 Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: HER2-Status; p-Wert Interaktionstest: p=0,0001 ^f						
IHC 3+	90/205 (43,9)	7,9 [5,9; 18,9]	77/196 (39,3)	10,7 [7,6; 13,8]	1,0864 [0,7998; 1,4757]	0,5976
IHC 2+/ISH+	10/39 (25,6)	NE [NE; NE]	24/37 (64,9)	2,8 [1,4; 7,1]	0,2690 [0,1263; 0,5730]	0,0003

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: SAF
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; SAF: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *HER2-Status*. Bei Patient*innen mit IHC 2+/ISH+ ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Bei Patient*innen mit IHC 3+ ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen wie beim Haupteffekt statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wird diese Effektmodifikation für den Endpunkt SUE als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3.2 Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: HER2-Status; p-Wert Interaktionstest: p=0,0092 ^f						
IHC 3+	142/205 (69,3)	2,3 [1,4; 3,0]	142/196 (72,4)	1,9 [1,1; 2,6]	0,8831 [0,6995; 1,1148]	0,2936
IHC 2+/ISH+	24/39 (61,5)	2,4 [1,4; 6,7]	30/37 (81,1)	0,6 [0,4; 1,4]	0,4402 [0,2536; 0,7642]	0,0026

a: Datenschnitt vom 24.10.2024
b: Analysepopulation: SAF
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; SAF: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *HER2-Status*.

Bezüglich dieses Subgruppenmerkmals ergeben sich Vorteile für T-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Dieser ist für Patient*innen mit IHC 2+/ISH+ statistisch signifikant. Für Patient*innen mit IHC 3+ ist der Effekt statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wird diese Effektmodifikation für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3.3 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Gastric04 ^a	Trastuzumab deruxtecan N=244 ^b		Ramucirumab + Paclitaxel N=233 ^b		T-DXd vs. Ram + PTX	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Werte
Subgruppenanalyse: HER2-Status; p-Wert Interaktionstest: p=0,0011 ^f						
IHC 3+	34/205 (16,6)	22,1 [15,2; NE]	31/196 (15,8)	NE [NE; NE]	0,7998 [0,4869; 1,3138]	0,3768
IHC 2+/ISH+	1/39 (2,6)	NE [NE; NE]	9/37 (24,3)	NE [3,7; NE]	0,0685 [0,0085; 0,5487]	0,0010
Subgruppenanalyse: Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre); p-Wert Interaktionstest: p=0,0205 ^f						
<65 Jahre	9/139 (6,5)	NE [18,0; NE]	19/123 (15,4)	NE [NE; NE]	0,3222 [0,1449; 0,7164]	0,0035
≥65 Jahre	26/105 (24,8)	17,1 [13,6; NE]	21/110 (19,1)	NE [10,1; NE]	0,9288 [0,5091; 1,6946]	0,8112

a: Datenschnitt vom 24.10.2024

b: Analysepopulation: SAF

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht erreicht; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; SAF: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für dem Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, ergeben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *HER2-Status* und *Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)*.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals *HER2-Status* ergeben sich Vorteile für T-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Dieser ist für Patient*innen mit IHC 2+/ISH+ statistisch signifikant. Für Patient*innen mit IHC 3+ ist der Effekt statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals *Alter* (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) ergeben sich Vorteile für T-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Dieser ist für Patient*innen <65 Jahre statistisch signifikant. Für Patient*innen ≥ 65 Jahre ist der Effekt statistisch nicht signifikant.

Insgesamt werden diese Effektmodifikationen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Fazit Subgruppenanalysen

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich nur sehr vereinzelt potenzielle Effektmodifikationen. Es zeigt sich weder ein endpunktübergreifendes Muster, noch ist bei den einzelnen Subgruppenanalysen eine klare medizinische oder (patho-)physiologische Rationale erkennbar, die die Effektmodifikation erklären würde. Dies ist auch insofern von besonderer Relevanz, da aufgrund der Problematik des multiplen Testens alleine durch Zufallseffekte mit einer Reihe von falsch positiven Testergebnissen, d. h. nur scheinbaren Effektmodifikationen, zu rechnen ist.

Es liegen somit keine relevanten Hinweise vor, dass sich der Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT zwischen verschiedenen Subgruppen im Anwendungsgebiet unterscheidet. Daher werden im vorliegenden Dossier ausschließlich die Ergebnisse des gesamten Anwendungsgebiets für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-63: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
DESTINY-Gastric04	Klinischer Studienbericht: (47) Registereinträge: (44–46) Publikation und sonstige Quellen: (48, 49)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verbindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunktgeber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von T-DXd wird auf Grundlage der Studie DESTINY-Gastric04 vorgenommen. Die Studie DESTINY-Gastric04 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, Phase-III-Studie. In dieser RCT wird T-DXd direkt mit der zVT Ramucirumab + Paclitaxel verglichen und die Studienpopulation deckt die bewertungsrelevante Patientenpopulation ab. Die Studie wurde mit dem hier präsentierten Datenschnitt abgeschlossen (siehe Unterabschnitt „Datenschnitte“ in Abschnitt 4.2.5.2).

Die RCT DESTINY-Gastric04 entspricht der Evidenzstufe Ib. RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (4).

Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen zwischen den Studienmedikationen wegen der damit verbundenen hohen Zahl zusätzlicher Behandlungsvisiten den Patient*innen in der Praxis nicht zumutbar war. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussage-sicherheit auf Studienebene.

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und ausgewertet. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

Auf Studienebene sowie hinsichtlich der Auswertungen zu Gesamtüberleben, schweren UE und SUE bei allen 3 Kategorien (Gesamtraten jeglicher UE, UE nach SOC und PT und UE von besonderem Interesse) wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Für die ORR und die Analyse zu PGI-C wird die Ergebnis-sicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch eingeschätzt, da der p-Wert sehr klein ist.

Die Ergebnisse der Studie sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric04 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd, somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Gastric04 ein Hinweis für einen Zusatznutzen von T-DXd ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 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 PGI-C um 43 %

- **Lebensqualität**

- Reduzierung des Risikos für die erste Verschlechterung der Lebensqualität im Gesamtscore FACT-G um 32 % und damit einhergehend im Skalenwert Emotionales Wohlbefinden um 30 %

- **Sicherheit**

- Verringerung des Risikos für schwere 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 SOC bzw. PT, davon bei 4 SOC bzw. PT in der Kategorie schwere UE und bei einem PT in der Kategorie SUE (siehe Tabelle 4-55)

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 (siehe Tabelle 4-55).

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 4-75.

Tabelle 4-75: 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
Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte – 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	

Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan vs. Ramucirumab + Paclitaxel Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 (Tabelle 4-55). 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 Ansprechraten; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

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 (HR [95 %-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 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 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

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 therapierelevanten 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 (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,19; 1,95]; p=0,0006).

Die Ergebnisse der Zusatzanalysen klinische Kontrollrate (DCR), Dauer des Ansprechens (DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (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 therapierelevanten 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] versus 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 EQ-5D-5L VAS und 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 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV.

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 (siehe Tabelle 4-55). 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 therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 3 AM-NutzenV.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkt kategorie 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 therapierelevanten 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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2025. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab deruxtecan vom 3. Juli 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7375/2025-07-03_AM-RL-XII_Trastruzumab-deruxtecan_D-901.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf. Zugriff am 20.08.2025.

5. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. Zugriff am 18.08.2025.
6. Shitara K, Ikeda J, Yokota T, Takahashi D, Ura T, Muro K, et al. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1224–31.
7. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2009;3(3):164–73.
8. Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen MH, et al. Patient preferences for palliative treatment of locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a choice-based conjoint analysis study from Germany. *BMC Cancer*. 2016;16(1):937.
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
10. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(2):120–8.
11. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
13. Chau I, Fuchs CS, Ohtsu A, Barzi A, Liepa AM, Cui ZL, et al. Association of quality of life with disease characteristics and treatment outcomes in patients with advanced gastric cancer: Exploratory analysis of RAINBOW and REGARD phase III trials. *Eur J Cancer*. 2019;107:115–23.
14. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2008;98(5):888–93.
15. Cascinu S, Bodoky G, Muro K, van Cutsem E, Oh SC, Folprecht G, et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab

- Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *Oncologist*. 2021;26(3):e414-e424.
16. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78–86.
 17. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–14.
 18. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol*. 2020;11(2):53–73.
 19. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):2.
 20. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2946–54.
 21. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):714–24.
 22. Huang B, Tian L, Talukder E, Rothenberg M, Kim DH, Wei LJ. Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):874–6.
 23. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Kurz-version 2.3 , 2021, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin>. Zugriff am 20.08.2025.
 24. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365–84.
 25. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, Schulenburg JM von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124–30.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). 2020.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf. Zugriff am 21.08.2025.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, \geq 12 Jahre). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
31. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 04.03.2025 I Nr. 75. 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. Zugriff am 21.08.2025.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. Stand: 21. November 2011. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
33. Lorenzen S, Lordick F. Fortgeschrittenes Magenkarzinom - Status quo der systemischen Therapie und Einfluss auf die Lebensqualität. Der Onkologe. 2016;6(22):406–12.

34. Woo A, Fu T, Popovic M, Chow E, Cella D, Wong CS, et al. Comparison of the EORTC STO-22 and the FACT-Ga quality of life questionnaires for patients with gastric cancer. *Ann Palliat Med.* 2016;5(1):13–21.
35. Eremenco SL, Cashy J, Webster K, Ohashi Y, Locker GY, Pelletier G, et al. FACT-Gastric: A new international measure of QOL in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(14_suppl):8123.
36. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, Biagioli BJ, Easaw J, Eliasziw M, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. *Cancer.* 2011;117(6):1302–12.
37. FACIT Group. FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General). Version 4. Stand: 16. November 2007. 2007. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FACT-G>. Zugriff am 21.08.2025.
38. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof.* 2005;28(2):192–211.
39. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res.* 2002;11(3):207–21.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 766 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-11. Version: 1.0. Stand: 13.05.2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf. Zugriff am 21.08.2025.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf. Zugriff am 21.08.2025.

- Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9655/2023-07-20_AM-RL-XII_Tрастузумаб-Deruxtecan_D-901_TrG.pdf. Zugriff am 23.09.2025.
 44. ClinicalTrials.gov. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934>. Zugriff am 18.09.2025.
 45. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2020-004559-34. Zugriff am 18.08.2025.
 46. Clinical Trial Information System (CTIS). Trastuzumab Deruxtecan for Subjects with HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma after Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen. 2021. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507963-20-00>. Zugriff am 18.09.2025.
 47. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Report - DS8201-A-U306 - A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) - Version 1.0, 06 May 2025. 2025.
 48. Shitara K, van Cutsem E, Gümuş M, Lonardi S, La Fouchardière C de, Coutzac C, et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(4):336–48.
 49. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Trastuzumab Deruxtecan for Subjects with HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma after Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen: EUCTR2020-004559-34-HU; <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004559-34-HU>, 2021; added to CENTRAL: 31 July 2021; 2021 Issue 07; Sourced from: ICTRP. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02280713/full>. Zugriff am 18.09.2025.

50. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Magenkarzinom; Onklopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: August 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. Zugriff am 18.09.2025.
51. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Protocol - A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic And / Or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) - Protocol Number: DS8201-A-U306 - Version 5.0, 30 Sep 2024. 2024.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung zum 5. Kapitels – Änderungen aus Anlass der Verordnung (EU) 2021/2282 EU-HTA sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7315/2025-07-17_VerfO_Aenderung-EU-HTA.pdf. Zugriff am 18.09.2025.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-77: Embase-Datenbanken

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	28.07.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 July 24	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trastuzumab deruxtecan/	3.086
2	(Trastuzumab and deruxtecan).mp.	3.430
3	Enhertu.mp.	265
4	(T-DXd or TDXd).mp.	1.305
5	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan).mp	125
6	(DS-8201* or DS8201*).mp.	508
7	1826843-81-5.rn.	2.867
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	3.585
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.770.557
10	8 and 9	494

Tabelle 4-78: Medline-Datenbanken

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	28.07.2025	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 3.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Trastuzumab AND deruxtecan	1.045
2	Enhertu[tw]	56
3	T-DXd OR TDXd	492
4	"fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR fam-Trastuzumab-Deruxtecan	51
5	DS-8201* OR DS8201*	111
6	1826843-81-5 - Schema: all	0
7	1826843-81-5	0
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1.132
9	randomized controlled trial [pt]	643.821
10	controlled clinical trial [pt]	734.63
11	randomized [tiab]	769.595
12	placebo [tiab]	268.128
13	drug therapy [sh]	2.834.224
14	randomly [tiab]	466.014
15	trial [tiab]	898.979
16	groups [tiab]	2.930.804
17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	6.453.343
18	animals [mh] NOT humans [mh]	5.358.946
19	#17 NOT #18	5.666.013
20	#8 AND #19	685

Tabelle 4-79: Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	28.07.2025	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Trastuzumab and deruxtecan)	296
2	Enhertu	9
3	(T-DXd or TDXd)	216
4	(fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan)	12
5	(DS-8201* or DS8201*)	81
6	"1826843-81-5"	2
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	307
8	-> in Trials:	306

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-80: ClinicalTrials Datenbank – Suche nach RCT

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/expert-search
Datum der Suche	28.07.2025
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR Enhertu
Treffer	181

Tabelle 4-81: EU Clinical Trials Register - Suche nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a) OR Enhertu
Treffer	33

Tabelle 4-82: Clinical Trials Information System - Suche nach RCT

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	28.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	trastuzumab, DS-8201a, DS8201a, Enhertu [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	97

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Keine.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-83: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT03384940	DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor2 (HER2)-Expressing Colorectal Cancer (DESTINY-CRC01). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384940 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
2.	NCT03368196	DS-8201a in Patients With Cancer That Tests Positive for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Protein. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03368196 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
3.	NCT02564900	Study of DS-8201a in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02564900 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
4.	NCT03329690	DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01]. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329690 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
5.	NCT04294628	Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294628 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
6.	NCT04042701	DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042701 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
7.	NCT03383692	Study of DS-8201a for Participants With Advanced Solid Malignant Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse:	A2

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03383692 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
8.	NCT03366428	Phase 1 Study to Evaluate the Effect of DS-8201a on the QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Expressing Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03366428 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
9.	NCT04132960	Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04132960 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
10.	NCT04752059	Phase II Study of T-DX in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752059 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
11.	NCT03505710	DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing or -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505710 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
12.	NCT03248492	A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03248492 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
13.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257162 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
14.	NCT04585958	Testing the Combination of DS-8201a and Olaparib in HER2-Expressing Cancers With Expansion in Patients With Platinum Resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585958 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
15.	NCT04420598	DS-8201a for trEatment of aBc, BRain Mets, And Her2[+] Disease. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04420598 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
16.	NCT06364410	Testing the Combination of the Anticancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) and Azenosertib (ZN-c3) in Patients With Stomach or Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364410 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
17.	NCT04744831	Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744831 . Aufgerufen am:	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		28.07.2025.	
18.	NCT04014075	DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04014075 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
19.	NCT06174987	A Study to Provide Continued Access to and Assess Long-Term Safety of the Study Drug(s). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06174987 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
20.	NCT03523585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523585 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
21.	NCT04704661	Testing the Combination of Two Anti-cancer Drugs, DS-8201a and AZD6738, for The Treatment of Advanced Solid Tumors Expressing the HER2 Protein or Gene, The DASH Trial. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704661 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
22.	NCT04686305	Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+, Non-squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04686305 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
23.	NCT06731478	Study of TDXd, Chemotherapy, Pembrolizumab, and Trastuzumab in First-Line Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731478 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
24.	NCT03734029	Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734029 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
25.	NCT07012031	Sotorasib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of Locally Advanced and Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07012031 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
26.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in the Neoadjuvant Treatment, or Trastuzumab Deruxtecan Plus Capecitabine Plus Durvalumab(MEDI4736) in the Preoperative and Postoperative Adjuvant Treatment for Patients with HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034887 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
27.	NCT07030569	RADIomics to Predict HER2 Status And T-DXd Efficacy in Metastatic Breast Cancer: the RADIOSPHER2 Study. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07030569 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
28.	NCT03529110	DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529110 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
29.	NCT04616560	Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2+ Newly Diagnosed or Recurrent Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616560 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
30.	NCT04553770	Trastuzumab Deruxtecan Alone or in Combination With Anastrozole for the Treatment of Early Stage HER2 Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04553770 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
31.	NCT05372614	Testing the Safety and Tolerability of the Anti-cancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan and Neratinib for Cancers With Changes in the HER2 Gene. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05372614 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
32.	NCT06899126	Study of Trastuzumab Deruxtecan, Pembrolizumab, and Platinum-based Chemotherapy in First-line HER2 Overexpressing Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06899126 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
33.	NCT06271837	A Study of T-DXd as Monotherapy or in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Selected HER2-expressing Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06271837 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
34.	NCT04784715	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04784715 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
35.	NCT06048718	T-DXd Therapy for HER2-low Breast Cancer Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06048718 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
36.	NCT04639219	A Study of T-DXd for the Treatment of Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639219 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT04989816	Study of T-DXd Monotherapy in Patients With HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989816 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
38.	NCT04482309	A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
39.	NCT06088056	A Phase II Study of T-DXd Plus SRT in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06088056 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
40.	NCT04986579	Scalp Cooling in MBC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986579 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
41.	NCT05246514	A Single Arm Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan for Patients With HER2 Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05246514 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
42.	NCT06533826	TRreatment of ADC-Refractory Breast CancEr With Dato-DXd or T-DXd: TRADE DXd. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533826 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
43.	NCT06467357	Phase 3 Study of T-DXd and Rilvestomig Versus SoC in Advanced HER2-expressing Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467357 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
44.	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03334617 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
45.	NCT05765851	A Study of DS-1103a Combination Therapy in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765851 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
46.	NCT06486883	Safety and Efficacy of T-DXd vs. CDK4/6i-based ET as First-line Therapy of HR-positive and HER2-low/Ultralow Advanced Breast Cancer Patients Classified as Non-luminal Subtype. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06486883 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
47.	NCT05950945	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients Who Have Hormone Receptor-negative and Hormone Receptor-positive HER2-low or HER2 IHC 0 Metastatic Breast Cancer.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950945 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
48.	NCT04538742	A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538742 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
49.	NCT06945224	A ReaL World Study of DS-8201. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06945224 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
50.	NCT04494425	Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
51.	NCT04556773	A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
52.	NCT05048797	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048797 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
53.	NCT06439693	The SAPPHO Study: Sequential Therapy With Curative Intent in de Novo HER2+ Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439693 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
54.	NCT04622319	A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622319 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
55.	NCT06244485	A Study of Valemetostat Tosylate in Combination With DXd ADCs in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06244485 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
56.	NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379596 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
57.	NCT03742102	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
58.	NCT04539938	A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04539938 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
59.	NCT05113251	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Alone or in Sequence With THP, Versus Standard Treatment (ddAC-THP), in HER2-positive Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113251 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
60.	NCT05376878	An Investigational Scan (64Cu-DOTA-Trastuzumab PET/MRI) in Imaging Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05376878 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
61.	NCT07069712	A Study of Novel Agents or Combinations as Perioperative Treatment in Participants With Locally Advanced Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07069712 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
62.	NCT06328387	HCQ+ADC vs ADC in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06328387 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
63.	NCT04298918	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04298918 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
64.	NCT06331169	Anlotinib With Trastuzumab Deruxtecan for Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06331169 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
65.	NCT06610825	Castrate Resistant Prostate Cancer Enhertu Therapy. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06610825 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
66.	NCT06764875	A Phase III Study of Rilvestostat in Combination With Fluoropyrimidine and Trastuzumab Deruxtecan as the First-line Treatment for HER2-positive Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06764875 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
67.	NCT05744375	Trastuzumab Deruxtecan in First-line HER2-positive Locally Advanced/MBC Patients Resistant to Trastuzumab+Pertuzumab. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744375 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
68.	NCT06311214	Personalized Antibody-Drug Conjugate Therapy Based on RNA and Protein Testing for the Treatment of Advanced or Metastatic Solid Tumors (The ADC MATCH Screening and Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311214 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
69.	NCT06989112	DESTINY-Endometrial01: A Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan Plus Rilvestomig or Pembrolizumab as First-Line Treatment of HER2-Expressing (IHC 3+/2+), Mismatch Repair Proficient (pMMR) Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06989112 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
70.	NCT06767436	A Multi-center Real-world Efficacy and Safety of Trastuzumab-deruxtecan in Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06767436 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
71.	NCT05965479	Developing ctDNA Guided Adjuvant Therapy for Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965479 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
72.	NCT05480384	Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) & Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2+ Cancers of Esophagus & Gastroesophageal Junction. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05480384 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
73.	NCT05091528	A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091528 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
74.	NCT05993234	A Study of Trastuzumab DeRuxtecan for Patients With Advanced HER2-pOsitive GaStic or GastroesophagEal Junction AdEnocarcinoma Who Have Received a Prior Trastuzumab-based Regimen Accompanied by a Disease RegistrY of Patients Treated With Conventional Therapies (PROSPERITY). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05993234 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
75.	NCT06386263	HER-TEMPO - Real World Treatment-related Outcomes on T-DXd in Canada. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06386263 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
76.	NCT07015697	A Study of Subcutaneous Trastuzumab Deruxtecan in Participants With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015697 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
77.	NCT05795101	TRUDI: TDxD+Durva in HER2+/low IBC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795101 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
78.	NCT06250777	Efficacy and Safety of T-DXd in HER2-mutant Advanced Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06250777 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
79.	NCT06585969	A Randomised Trial Comparing Trastuzumab Deruxtecan to CDK4/6 Inhibitors in Non-luminal A, ER-positive/HER2-low Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585969 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
80.	NCT05704829	NeoAdjuvant Therapy With Trastuzumab-deruxtecan Versus Chemotherapy+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704829 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
81.	NCT03523572	Trastuzumab Deruxtecan With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523572 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
82.	NCT06085755	Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) and Afatinib Combination in HER2-low Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06085755 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
83.	NCT06525298	EIS-12656 as Single Agent and in Combination in Patients With Specified Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06525298 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
84.	NCT06819007	Study of Trastuzumab Deruxtecan With Bevacizumab Versus Bevacizumab Monotherapy for First-line Maintenance in HER2-Expressing Ovarian Cancer (DESTINY-Ovarian01). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06819007 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
85.	NCT05945732	DESTINY Breast Respond HER2-low Europe. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05945732 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
86.	NCT05900206	Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900206 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
87.	NCT07022483	Study of Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard of Care Chemotherapy for HER2-Expressing (IHC 3+/2+) Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07022483 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
88.	NCT07035353	A Real-world Clinical Study of T-DXd for the Treatment of Chinese Patients With HER2 Overexpressing and HER2 Underexpressing Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07035353 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
89.	NCT06914661	Efficacy and Safety of DS8201 in Metastatic Breast Cancer's Treatment. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914661 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
90.	NCT06630130	Perioperative Therapies in Locally Advanced Unresectable Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630130 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
91.	NCT06135194	Efficacy of T-Dxd in the Treatment of HER2-positive BCBM After Prior Pyrotinib. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06135194 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
92.	NCT06928818	Trastuzumab Emtansine(T-DM1) After Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) in HER2-Positive Breast Cancer in Korea. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06928818 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
93.	NCT05408845	Testing the Use of Ado-Trastuzumab Emtansine Compared to the Usual Treatment (Chemotherapy With Docetaxel Plus Trastuzumab) or Trastuzumab Deruxtecan for Recurrent, Metastatic, or Unresectable HER2-Expressing Salivary Gland Cancers. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05408845 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
94.	NCT05824975	A Study to Evaluate the Safety and Therapeutic Activity of GI-102 As a Single Agent and in Combination with Conventional Anti-cancer Drugs, Pembrolizumab or Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) in Patients with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-G08). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05824975 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
95.	NCT06324357	Beamion BCGC-1: A Study to Find a Suitable Dose of Zongertinib Used Alone and in Combination With Other Treatments to Test Whether it Helps People With Different Types of HER2+ Cancer That Has Spread. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06324357 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
96.	NCT06750484	Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06750484 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
97.	NCT05458401	EUropean Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458401 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
98.	NCT06551220	Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer with Different HER2 Expression Patterns.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06551220 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
99.	NCT05954143	Trial of BDC-1001 +/- Pertuzumab in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954143 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
100.	NCT05650879	ELVN-002 in HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650879 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
101.	NCT04644237	Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644237 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
102.	NCT06429761	Phase 4 Study to Assess the Safety of Trastuzumab Deruxtecan, in Indian Patients. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429761 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
103.	NCT06231693	Trastuzumab-deruxtecan in Patients With Triple-negative Metastatic HER2-Low Breast Cancer: Real-world Experience in Brazil. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06231693 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
104.	NCT06058988	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for People With Brain Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06058988 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
105.	NCT06727227	Real-world Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Unresectable or Metastatic HER2-low Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06727227 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
106.	NCT05868226	PRE-I-SPY Phase I/Ib Oncology Platform Program. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05868226 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
107.	NCT05953168	T-DXd in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic TNBC-LAR HER2-low Patients. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05953168 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
108.	NCT04739761	A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739761 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
109.	NCT06504719	Safety and Efficacy Real-world Data of Trastuzumab Deruxtecan and Sacituzumab Govitecan. ClinicalTrials.gov.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504719 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
110.	NCT06210776	A Study to Assess the Effectiveness of Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Breast Cancer Patients (REFRESH). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06210776 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
111.	NCT06731803	Platform Trial Evaluating Treatment of Neoadjuvant Trastuzumab-deruxtecan Containing Combination Therapies for HER2+, Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731803 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
112.	NCT05982678	Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982678 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
113.	NCT07060807	A Clinical Study of Patritumab Deruxtecan to Treat Breast Cancer (MK-1022-016). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07060807 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
114.	NCT06686394	Study of Patritumab Deruxtecan With Other Anticancer Agents in Participants With HER2 Positive Breast Cancer That Has Spread and Cannot Be Surgically Removed (MK-1022-009). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06686394 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
115.	NCT06832202	A Phase II Study of HLX22 in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in HER2-low, Hormone Receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06832202 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
116.	NCT05097599	StrataPATH™ (Precision Indications for Approved Therapies). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
117.	NCT06663787	Personalized Detection of CtDNA for Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Achieved Durable Response by Anti-HER2 Treatment (HER2 CR). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663787 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
118.	NCT05633979	Phase 1b Study of EZH1/2 Inhibitor Valemetostat in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2 Low/Ultra-low/Null Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633979 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
119.	NCT05594082	Real-world Effectiveness and Safety Study of T-Dxd in Chinese Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05594082 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
120.	NCT06732336	HER2-PET Imaging in HER2-low Breast Cancers. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06732336 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
121.	NCT06100874	A Single-arm Phase II Trial of SACituzumab Govitecan and Trastuzumab for HER2+ Metastatic Breast Cancer After Trastuzumab dEruxtEcAn (SATEEN). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100874 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
122.	NCT05919212	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919212 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
123.	NCT05274048	Neratinib and Fam-Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Gastro-esophageal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274048 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
124.	NCT06961331	Real World-clinical Outcomes of Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine Following Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06961331 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
125.	NCT06733233	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of De Trastuzumab (T-DXd) in Combination with Immunotherapy for the Neoadjuvant Treatment of HR-positive HER2 Low-expressing Chinese Patients with Early-stage Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06733233 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
126.	NCT06230055	Intrathecal Chemotherapy Through Ommaya Reservoir Upon Her-2 Negative Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230055 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
127.	NCT06220864	SNV1521 in Participants with Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06220864 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A3
128.	NCT06409390	Sequential Therapies Modeled on Evolutionary Dynamics for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409390 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT07049133	Toxicity Markers to Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) In Patients With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07049133 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
130.	NCT06837792	Trastuzumab Deruxtecan vs Endocrine Therapy in Low-HER2 HR+ Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06837792 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
131.	NCT06172127	PHESGO Maintenance After T-DXd Short Induction for HER2+ Unresectable Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06172127 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
132.	NCT05149014	Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149014 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
133.	NCT06643585	A Randomized Secondary Adjuvant Treatment Intervention Study Comparing Trastuzumab-Deruxtecan to SOC Therapy in eBC Patients With Molecular Relapse. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06643585 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
134.	NCT06846996	Real-world Effectiveness and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in China. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06846996 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
135.	NCT06680596	Detecting Tumor DNA in the Blood of HR+/HER2-low Metastatic Breast Cancer Patients to Find Candidates for T-DXd Therapy. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06680596 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
136.	NCT07086768	Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of BSI-082 Monotherapy and Combined Therapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07086768 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
137.	NCT06797622	Heterogeneity of 68Ga-FAPI Uptake As Imaging Biomarker in T-DXd Treatment for Brain Metastasis of HER2 Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797622 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
138.	NCT06877416	Analysis of Exploring Optimized Sequential Treatment Strategies of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in HER2-Low-Expressing Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06877416 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
139.	NCT06253650	Adjuvant TRastuzumab Deruxtecan for HER2-positive Gastroesophageal Cancer With Persistence of miNImal Residual Disease. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253650 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
140.	NCT04699630	A Study of U3-1402 (Patritumab Deruxtecan) in Subjects With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699630 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
141.	NCT05710666	Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Response-directed Definitive Therapy in Early Stage HER2-positive Breast Cancer (SHAMROCK Study). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05710666 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
142.	NCT07065435	RC48 Plus Bevacizumab or Pyrotinib in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer After T-DXd Failure: A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07065435 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
143.	NCT04644068	Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644068 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
144.	NCT06809764	Clinical Effectiveness and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Chinese Patients With HER2m NSCLC (RERUN). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06809764 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
145.	NCT06245824	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Pyrotinib in First-line HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Trial. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06245824 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
146.	NCT06833268	Real-world Outcomes of Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer After Treatment With Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833268 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
147.	NCT06102824	Organoid-based Functional Precision Therapy for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06102824 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
148.	NCT06973161	ESPERANZA: External Control Arm Study for T-DXd for Patients With HER2 IHC3+ Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06973161 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
149.	NCT07007559	ASPEN-09: A Study of Evopacept in Combination With Anti-cancer Therapies in Advanced / Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07007559 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
150.	NCT06548178	T-DXd Versus THP for Medium-risk HER2-positive Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548178 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
151.	NCT05458674	Tucatinib+Trastuzumab+Eribulin in HER2+ MBC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458674 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
152.	NCT07073755	Real-World Study of Post-Resistance Treatment Strategies in Advanced Breast Cancer Following CDK4/6i, PIK3CA Inhibitors, or T-DXd. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07073755 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
153.	NCT06927895	Breast Cancer Implementation Science Study With Educational Intervention. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06927895 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
154.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
155.	NCT06595563	HER2 Molecular Imaging with 89Zr-trastuzumab PET/CT As a Predictive Biomarker for Antibody-drug Conjugate Sequencing in Patients with Advanced HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06595563 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
156.	NCT05573893	PROVIDENCE - Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine Patient-reported Outcomes and Real-world Clinical Data in Patients With HER2-positive, HER2-low or HER2-ultralow Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05573893 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
157.	NCT06665178	Genomic and Transcriptomic Predictors of Sequential SG Sensitivity After T-DXd in ER+/HER2-Low Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06665178 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
158.	NCT05905939	HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) -Positive Metastatic Breast Cancer in Russia. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05905939 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
159.	NCT07021911	Concomitant Radiotherapy and New Drugs in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07021911 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
160.	NCT06435429	A Study Comparing the Efficacy and Safety of Zanidatamab to Trastuzumab, Each in Combination With Physician's Choice Chemotherapy, for the Treatment of Participants With Metastatic HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06435429 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
161.	NCT05417594	Study of AZD9574 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Participants With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417594 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
162.	NCT06561555	A Study on the Efficacy of Disitamab Vedotin in Advanced HER2-positive Paget's Disease. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561555 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
163.	NCT05845450	Pre-operative Targeted Treatments in Molecularly Selected Resectable Colorectal Cancer (UNICORN). ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845450 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
164.	NCT06263543	Sequencing Antibody Drug Conjugates in ER+/HER2 LOW MBC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06263543 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
165.	NCT07066917	Mechanisms of Response and Resistance to Innovative Treatments in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07066917 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
166.	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802759 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
167.	NCT05894824	T-Dxd in Combination With Ramucirumab as HER2 Low Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894824 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
168.	NCT03424005	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
169.	NCT06813456	Implementation of Solid Digital PCR to Support Gold-standard Methods for Evaluation of HER2 Amplification Status: Focus	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		on HER2-low Subtype. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06813456 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
170.	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01042379 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
171.	NCT05785741	A Study of DB-1310 in Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05785741 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
172.	NCT06966141	A Real World Study of Sacituzumab Govitecan. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06966141 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
173.	NCT06450314	Decreasing Treatment for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer With Undetectable Cancer Levels in Blood Tests.. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06450314 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
174.	NCT06830382	HER2-PET as a Precision Imaging Tool for Treatment With HER2-ADC in HER2-expressing mBC. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06830382 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
175.	NCT06925113	A Retrospective, Non-interventional, Multicenter Study to Investigate the Prevalence of HER2 IHC 3+ and Characterize the Clinicopathologic Features of Gynecologic Cancers in Taiwan. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06925113 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
176.	NCT05678205	A Clinical Trial of the Safety and Anti-Tumor Activity of AB-201 in Subjects With Advanced HER2+ Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05678205 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
177.	NCT05774886	Implantable Microdevice for TNBC - Pilot Study. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774886 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
178.	NCT04916002	A Trial To Find Out If Vidutolimod Together With Cemiplimab Is Safe And If It Works In Adult Participants With Advanced Cancer Or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916002 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
179.	NCT06321640	Study for the Multidimensional Analyses of Resistance and Toxicity to Immune- and Targeted-therapies. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321640 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
180.	NCT05088395	Analysis of Circulating Tumor mArkers in Blood 4 - ALCINA 4. ClinicalTrials.gov. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088395 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
181.	EUCTR2019-002991-15	HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002991-15 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
182.	EUCTR2018-000221-31	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus treatment of investigator's choice for HER.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000221-31 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
183.	EUCTR2018-000222-61	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000222-61 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
184.	EUCTR2022-003865-39	NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus paclitaxel+docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003865-39 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
185.	EUCTR2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harb.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000634-33 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
186.	EUCTR2021-000603-21	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000603-21 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
187.	EUCTR2019-001512-34	A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM TRIAL OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A) IN HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION (GEJ)	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		ADENOCARCINOMA SUBJECTS WHO HAVE.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001512-34 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
188.	EUCTR2020-000981-41	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000981-41 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
189.	EUCTR2019-001739-29	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer wi.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001739-29 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
190.	EUCTR2018-004868-57	Phase 2, Open label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for advanced Breast Cancer patients, with biomarkers analysis to characterize response/resistance to therapy. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004868-57 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
191.	EUCTR2017-003466-28	A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF DS-8201A IN SUBJECTS WITH HER2-EXPRESSING ADVANCED COLORECTAL CANCER [DESTINY-CRC01]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003466-28 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
192.	EUCTR2020-002688-77	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002688-77 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
193.	EUCTR2020-004074-21	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
194.	EUCTR2016-004986-18	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Who are Resistant or Refractory.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004986-18 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
195.	EUCTR2020-003982-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003982-20 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
196.	EUCTR2020-003427-42	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [DESTINY-Lung02]. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003427-42 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
197.	EUCTR2019-004493-26	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
198.	EUCTR2019-004200-35	A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTA.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004200-35 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
199.	EUCTR2017-004781-94	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metast.... EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004781-94 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
200.	EUCTR2018-003069-33	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
201.	EUCTR2020-005048-46	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005048-46 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
202.	EUCTR2018-000764-29	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab. EU-CTR. Adresse:	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2018-000764-29 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
203.	EUCTR2020-002368-30	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2020-002368-30 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
204.	EUCTR2020-001574-29	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Se. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2020-001574-29 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
205.	EUCTR2022-002485-32	Single arm phase 2 trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with response-directed definitive therapy in early stage HER2-positive br. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2022-002485-32 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
206.	EUCTR2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogen. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2019-004483-22 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
207.	EUCTR2020-004782-39	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metas. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2020-004782-39 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
208.	EUCTR2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2017-002208-28 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
209.	EUCTR2019-004531-22	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activi. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2019-004531-22 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
210.	EUCTR2021-005646-15	Phase 1/2a Open-label Clinical Trial of BI-1607, an Fc-Engineered Monoclonal Antibody to CD32b (Fc γ RIIB), in Combination with Trastuzumab in Su. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_number:2021-005646-15 .	A5

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund	
		Aufgerufen am: 28.07.2025.		
211.	EUCTR2022-002582-15	Phase II Study of Neratinib and Trastuzumab +/- Vinorelbine p.o. in Pre-treated Metastatic HER2-positive Breast Cancer (Ner-Her-1). EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002582-15 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1	
212.	EUCTR2018-004727-37	A Phase I/IIa open-label, multi-center study to evaluate the safety, tolerability, whole-body distribution, radiation dosimetry and anti-tumor a. EU-CTR. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004727-37 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2	
Clinical Trials Information System (CTIS)				
213.	2023-508830-33-00	HER2-PREDICT: Translational study of tumor samples from patients treated with Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508830-33-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5	
214.	2024-511204-16-00	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2-antibody drug conjugate, versus ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane (DESTINY-Breast03). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511204-16-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1	
215.	2023-503627-26-00	Phase II trial of trastuzumab deruxtecan in first-line treatment HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) patients considered resistant to trastuzumab + pertuzumab + taxane due to early relapse. “TRANSCENDER Study”. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503627-26-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1	
216.	2023-505616-38-00	A Multicenter, Global, Interventional, Open label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Subjects who Have Unresectable and/or Metastatic HER2-low or HER2 Immunohistochemistry (IHC) 0 Breast Cancer (BC) (DESTINY-Breast15). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505616-38-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1	
217.	2023-506702-39-00	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) in HER2-Low Breast Cancer Patients Presenting with Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. (The TUXEDO-4 Study). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506702-39-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1	

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
218.	2024-510588-53-00	An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously-Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510588-53-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
219.	2023-504721-39-02	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2-expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504721-39-02 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
220.	2024-516158-22-00	A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for the Treatment of Unresectable and/or Metastatic Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations Regardless of Tumor Histology. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516158-22-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
221.	2024-516653-44-00	A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516653-44-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
222.	2023-503674-20-00	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503674-20-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
223.	2024-515349-41-00	SAFIR 03 - LibHERty: A ctDNA screening program in patients with HR+, HER2 low metastatic breast cancer for detection of high-risk relapse patients on any CDK4/6 inhibitor followed by a single arm phase II trial of trastuzumab-deruxtecan in patients with persistent ctDNA after 1 month of treatment with endocrine therapy combined with CDK4/6 inhibitor. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515349-41-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
224.	2024-512583-57-00	A Randomized, Phase III Study of Rilvestostomig in Combination with Fluoropyrimidine and Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab, Chemotherapy, and Pembrolizumab for the First line Treatment of HER2-positive Gastric Cancer (ARTEMIDE-Gastric01). CTIS. Adresse:	A2

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512583-57-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
225.	2023-505249-24-00	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505249-24-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
226.	2024-513122-27-00	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) Plus Chemotherapy Plus or Minus Pembrolizumab versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Or Minus Pembrolizumab as First-Line Treatment in Participants with Unresectable, Locally Advanced or Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer (DESTINY-Gastric05). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513122-27-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
227.	2023-506662-31-00	Adjuvant TRastuzumab deruxtecan plus fluoropyrimidine versus standard chemotherapy In HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer patients with persistence of miNIal residual disease in liquid biopsy after pre-operative chemoTherapy and radical surgerY: the TRINITY study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506662-31-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
228.	2024-516982-35-00	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan with Bevacizumab Verus Bevacizumab Monotherapy as First-line Maintenance Therapy in HER2-Expressing Ovarian Cancer (DESTINY-Ovarian01/ENGOT-ov89/GEICO144-O/GOG-3112). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516982-35-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
229.	2023-507961-24-00	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Subjects with High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507961-24-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
230.	2023-508056-19-00	DESTINY-Endometrial01: An Open-Label, Sponsor-Blinded, Randomized, Controlled, Multicenter, Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Plus Rilvegostomig or Pembrolizumab vs Chemotherapy Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy of HER2-Expressing (IHC 3+/2+), Mismatch Repair Proficient (pMMR), Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. CTIS. Adresse:	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508056-19-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
231.	2024-518841-12-00	NeoART – A phase Ib/II platform trial evaluating the safety and activity of neoadjuvant trastuzumab-deruxtecan containing combination therapies for HER2+, resectable esophagogastric adenocarcinoma. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518841-12-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
232.	2023-504888-16-00	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504888-16-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
233.	2023-508057-19-00	DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvestostat versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508057-19-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
234.	2023-506330-73-00	A Master rollover study to provide continued access to, and assess, long term safety of the study drugs. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506330-73-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
235.	2023-505039-11-00	Basket study for oligo-metastatic breast cancer - ANISE. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505039-11-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
236.	2022-501308-90-00	WINDOW-OF-OPPORTUNITY UMBRELLA PLATFORM TRIAL OF SHORT-COURSE PRE-OPERATIVE TARGETED TREATMENTS IN PATIENTS WITH MOLECULARLY SELECTED AND RESECTABLE PRIMARY COLORECTAL CANCER: THE UNICORN STUDY. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501308-90-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
237.	2024-516173-76-01	SURVIVE HEROes – A randomized Secondary Adjuvant Treatment Intervention study comparing Trastuzumab-Deruxtecan to SOC therapy in eBC Patients with Molecular Relapse. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516173-76-01 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
238.	2024-516916-93-00	A phase 1B, multicenter, open-label study of Valemetostat Tosylate in combination with DXd ADCs in subjects with solid tumors(study of Valemetostat Tosylate in combination with DXd ADCs). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516916-93-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
239.	2023-505309-18-00	A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505309-18-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
240.	2024-516582-36-00	Single arm phase 2 trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with response-directed definitive therapy in early stage HER2-positive breast cancer: a standard chemotherapy-sparing approach to curative-intent treatment – SHAMROCK study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516582-36-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
241.	2022-502856-29-00	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies (PETRA). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502856-29-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
242.	2023-505210-18-00	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505210-18-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
243.	2023-509406-30-00	A Phase 2/3 Study of ALX148 in Patients with Advanced HER2-Overexpressing Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (ASPEN-06). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509406-30-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
244.	2023-507306-13-00	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial Exploring the Maintenance of Trastuzumab and Pertuzumab Following Trastuzumab Deruxtecan as Induction Treatment for HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients (The DEMETHER Study). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507306-13-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
245.	2023-508829-28-00	A Phase II clinical trial targeting estrogen receptor negative or PAM50 non-luminal disease with Atezolizumab in combination with Trastuzumab and Vinorelbine in HER2-positive advanced/metastatic breast cancer – ATREZZO Study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508829-28-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
246.	2023-509566-38-00	Beamion BCGC-1: A Phase Ib dose escalation and Phase II dose optimization, randomized, open-label, multicenter trial of oral zongertinib (BI 1810631) alone or in combination with other agents for the treatment of patients with advanced HER2+metastatic breast cancer (mBC) and metastatic gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma (mGEAC). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509566-38-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
247.	2023-509004-15-00	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509004-15-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
248.	2023-509811-98-00	HEROES: De-escalation of medical therapies in HER2-positive metastatic breast cancer in long-term persistent response and minimal residual disease undetectable in circulating tumor DNA. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509811-98-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
249.	2024-511646-40-00	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer (BEGONIA). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511646-40-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
250.	2023-509716-29-00	A Phase 1a/1b Study of ELVN-002 Combined with Trastuzumab in Advanced Stage HER2+ Solid tumors, and ELVN-002 Combined with Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced Stage HER2+ Colorectal Cancer and Breast Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509716-29-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
251.	2023-509321-50-00	TIME AND MOTION STUDY OF A SUBCUTANEOUS FIXED DOSE COMBINATION OF PERTUZUMAB AND TRASTUZUMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER (PHATIMA). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509321-50-00 .	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		Aufgerufen am: 28.07.2025.	
252.	2024-512360-55-00	A randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan versus CDK4/6 inhibitor-based endocrine therapy as first-line therapy of HR-positive and HER2-low/ultra-low advanced breast cancer patients classified as non-luminal subtype according to gene expression profiling (The PONTIAC Study). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512360-55-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
253.	2023-510565-97-00	BreastImmune02 - A multicenter, randomized, open-label, phase II trial aiming to evaluate the impact of pegfilgrastim on trastuzumab anti-tumor effect and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in operable HER2 positive breast cancer patients. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510565-97-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
254.	2023-508960-31-00	A Phase 3, randomized, open-label, multicenter, controlled study to evaluate the efficacy and safety of zanidatamab in combination with physician's choice chemotherapy compared to trastuzumab in combination with physician's choice chemotherapy for the treatment of participants with metastatic HER2-positive breast cancer who have progressed on, or are intolerant to, previous trastuzumab deruxtecan treatment. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508960-31-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
255.	2024-516633-12-00	A Randomized, Double-blinded, Multicenter, Phase III Clinical Study of HLX22 (Recombinant Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy (XELOX) versus Trastuzumab and Chemotherapy (XELOX) with or without Pembrolizumab for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516633-12-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
256.	2022-500743-20-00	"TUC-TOC": Tucatinib in combination with Oral Etoposide (VP16) - Trastuzumab in Patients with metastatic HER2+ Breast cancer after progression under Tucatinib-Capecitabine-Trastuzumab or toxicity related to capecitabine: a multicenter Phase II. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500743-20-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
257.	2023-503568-18-00	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO AND TRASTUZUMAB EMTANSINE FOR HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT HIGH RISK OF RECURRENCE FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY. CTIS. Adresse:	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503568-18-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
258.	2023-509143-27-00	IL Believe: A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination with Pembrolizumab, TransCon TLR7/8 Agonist, or Other Anticancer Therapies, in Adult Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509143-27-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
259.	2023-506380-33-00	A Phase IIIB, Multinational, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Patient Preference for Home Administration of Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Administration in Participants with Early or Locally Advanced/Inflammatory HER2-Positive Breast Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506380-33-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
260.	2023-503479-79-00	An Open-Label, Multicenter Extension Study of Trastuzumab Emtansine Administered as a Single Agent or in Combination with other Anti-Cancer Therapies in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Trastuzumab Emtansine Study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503479-79-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
261.	2024-512590-27-00	Single arm phase II study of the efficacy and safety of the combination of Trastuzumab plus TUCAtinib plus viNorelbine in patients with HER2-positive non-resectable locally advanced or metastatic breast cancer “TrasTUCAN Study”. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512590-27-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
262.	2024-518192-61-00	Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab and tucatinib without chemotherapy in HER2-positive breast cancer: the TRAIN-4 study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518192-61-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
263.	2023-505690-33-00	A Phase 1b Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with Other Anti-cancer Agents in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer (DESTINY-Breast08). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505690-33-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
264.	2024-514611-98-	A randomized phase III trial of trastuzumab + ALpelisib +/-	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
	00	fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in patients with PIK3CA mutated previously treated HER2+ Advanced BrEasT cancer. "ALPHABET Study". CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514611-98-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
265.	2024-510703-11-00	InTTercePT : Treatment with Tucatinib in addition to Pertuzumab and Trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer after local therapy of isolated brain progression. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510703-11-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
266.	2022-501152-28-00	A randomized, open-label, phase II trial comparing neoadjuvant endocrine therapy in combination with trastuzumab, pertuzumab +/- the PI3K inhibitor inavolisib in patients with HER2-positive, HR-positive, PIK3CA mutant early breast cancer - GeparPiPPa. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501152-28-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
267.	2024-511481-37-00	C4251003- A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination with Trastuzumab in Subjects with Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511481-37-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
268.	2024-514458-61-01	NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus paclitaxel+docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer (ADAPT-HER2-IV). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514458-61-01 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
269.	2024-512721-89-00	A multicentre, prospective, open-label study with [68Ga]Ga-ABY-025 PET-imaging to characterize HER2-expression and explore the therapy-predictive value for HER2-antibody drug conjugates in patients with metastatic breast cancer (HER2-Ex PET). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512721-89-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
270.	2023-505722-33-00	TRAP-BTC Efficacy and safety of GemCis plus Trastuzumab plus Pembrolizumab in previously untreated HER2-positive biliary tract cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505722-33-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
271.	2023-503826-37-00	A randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with trastuzumab and pertuzumab as maintenance therapy for metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-05). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503826-37-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		trials/?lang=en&EUCT=2023-503826-37-00. Aufgerufen am: 28.07.2025.	
272.	2023-510319-20-00	A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Zanidatamab in Combination with Chemotherapy with or without Tislelizumab in Subjects with HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (GEA). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510319-20-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
273.	2022-502351-60-00	ETIC-LM Multicentric single arm phase II study evaluating the Efficacy of association of Tucatinib, capecitabine and Intra-CSF trastuzumab in HER2 amplified breast cancer patients with Leptomeningeal Metastases. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502351-60-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
274.	2024-518017-26-00	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. DIAMOND STUDY. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518017-26-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
275.	2023-509923-42-00	Chemotherapy-free trastuzumab and pertuzumab in HER2-positive breast cancer: FDG-PET response-adapted strategy The PHERGain study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509923-42-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
276.	2024-516205-23-00	Image-guided de-escalation of neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: the TRAIN-3 study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516205-23-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
277.	2023-504323-25-01	A Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of HER2/neu Peptide GLS1-100 (GP2 + GM-CSF) in HER2/neu Positive Subjects with Residual Disease or High-Risk PCR after both Neoadjuvant and Postoperative Adjuvant Trastuzumab-based Therapy (FLAMINGO-01). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504323-25-01 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
278.	2023-508253-98-00	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508253-98-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
279.	2023-508738-32-00	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab/pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508738-32-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
280.	2024-514733-38-00	Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514733-38-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
281.	2024-513797-22-00	The efficacy of the addition of TRAstuzumab and Pertuzumab to neoadjuvant chemoradiation: a randomized multi-center study in resectable HER2 overexpressing adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. The TRAP-2 study. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513797-22-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
282.	2024-513610-34-00	Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive, localized esophagogastric adenocarcinoma - A phase II trial of the AIO study group – PHERFLOT. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513610-34-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
283.	2024-514630-21-00	A Randomized Phase II Study to Evaluate the Incidence of Discontinuations due to Diarrhoea at 3 Cycles in patients with Early-stage HER2-positive (HER2+), Hormone Receptor-positive (HR+) Breast Cancer treated with Neratinib plus Loperamide prophylaxis versus Neratinib with Initial Dose Escalation plus PRN Loperamide prophylaxis versus Neratinib plus Loperamide plus Colesevelam prophylaxis. “DIANER Study”. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514630-21-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
284.	2023-509866-39-00	Trastuzumab Deruxtecan, and pembrolizumab in participants with Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509866-39-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
285.	2023-506038-65-00	A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label Trial of BDC-1001 as Single Agent and in Combination with Pertuzumab in Subjects with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab Deruxtecan. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506038-65-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
286.	2022-501504-95-00	A Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan and Biology-Driven Selection of Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer: ARIADNE. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501504-95-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
287.	2024-516253-49-00	HER2 molecular imaging with 89Zr-trastuzumab PET/CT as a predictive biomarker for antibody-drug conjugate sequencing in patients with advanced HER2-positive breast cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516253-49-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
288.	2024-516318-40-02	HERES trial: Trastuzumab and standard treatment with chemo- and immunotherapy as first line treatment for HER2 positive esophageal squamous cell carcinoma patients. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516318-40-02 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A5
289.	2023-509851-15-00	A PRECISION MEDICINE TRIAL LEVERAGING BLOOD-BASED TUMOR GENOMICS TO OPTIMIZE TREATMENT IN OPERABLE STAGE III AND HIGH-RISK STAGE II COLON CANCER PATIENTS. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509851-15-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
290.	2024-518026-32-00	Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer (APTneo). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518026-32-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
291.	2024-515152-20-00	Exploiting circulating tumour DNA to intensify the postoperative treatment of stage III and high-risk stage II resected colon cancer patients with adjuvant FOLFOXIRI and/or post-adjuvant Trifluridine/Tipiracil. ERASE-CRC. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515152-20-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
292.	2024-512884-30-00	A randomized phase III study comparing trastuzumab, pertuzumab plus docetaxel (TPD) followed by 3 cycles of chemotherapy to the current standard regimen as the treatments of early HER2-positive breast cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512884-30-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
293.	2022-500014-26-00	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GIREDESTRANT IN COMBINATION WITH PHESGO VERSUS PHESGO AFTER INDUCTION THERAPY WITH PHESGO+TAXANE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED HER2-POSITIVE, ESTROGEN RECEPTOR-	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		POSITIVE LOCALLY-ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500014-26-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
294.	2024-516786-37-00	HER2-Targeting Site-Specific Labelled 89Zr-Trastuzumab PET Imaging of Patients with Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516786-37-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
295.	2024-514180-25-00	An Open-label Randomized Phase 3 Study of Tucatinib in Combination with Trastuzumab and mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 given with or without either Cetuximab or Bevacizumab as First-line Treatment for Subjects with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514180-25-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
296.	2024-512826-26-00	Impact of neoadjuvant immunotherapy in early stage breast cancer before standard therapy (BIS-Program). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512826-26-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
297.	2023-504984-17-00	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD9574 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504984-17-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
298.	2023-508724-35-00	TRIFLUOX-DP: Safety of Trifluridine/tipiracil as replacement of fluoropyrimidines (5-fluorouracil and capecitabine) based chemotherapy as first line metastatic colorectal or gastroesophageal cancer regimens in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: a phase II trial. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508724-35-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
299.	2023-508826-92-00	A phase Ib study of Ipatasertib, an AKT inhibitor, in combination with Pertuzumab plus Trastuzumab in patients with PIK3CA-mutant, HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508826-92-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
300.	2024-513540-29-00	Randomized, Open Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs. Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy after Induction Treatment for Hormone Receptor Positive (HR+)/HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. CTIS.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513540-29-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
301.	2024-516692-32-00	A study of the safety, tolerability, biological effect, and efficacy of allogenic natural killer cells in combination with trastuzumab and pertuzumab in adult patients with refractory metastatic Her2 positive breast cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516692-32-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
302.	2023-504605-36-00	FIRST-IN-HUMAN STUDY OF IPH5301 TREATMENT ALONE OR IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY AND TRASTUZUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504605-36-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
303.	2023-504491-15-00	This study will evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of Runimotamab administered intravenously as a single agent and in combination with Trastuzumab in participants with locally advanced or metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-expressing cancers. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504491-15-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A2
304.	2024-518611-18-00	Phase II “proof of concept” Study, randomized 1:1, to evaluate whether dapagliflozin reduces chemotherapy induced cardiotoxicity in participants with breast cancer treated with (neo-) adjuvant Anthracycline-based chemotherapy +/- trastuzumab, study is national multicentered. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518611-18-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
305.	2023-504949-31-00	A study to investigate the safety and tolerability of Trastuzumab Deruxtecan in combination with Immunotherapy Agents with and without chemotherapy, as the first treatment option for patients with advanced HER2 over-expressing Non-Small Cell Lung Cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504949-31-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
306.	2023-506163-34-00	Efficacy and safety of the proposed biosimilar PERT-IJS versus EU-Perjeta® along with trastuzumab and chemotherapy (carboplatin and docetaxel) as neoadjuvant treatment in chemotherapy naïve patients with early stage or locally advanced HR negative and HER2 positive breast cancer. CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506163-34-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1
307.	2023-509598-22-01	zAvatar test-guided therapeutic decision vs standard of care, in relapsed ovarian cancer and in metastatic breast cancer - A multicentric randomized clinical study with intervention. CTIS.	A1

Nr.	Register-Nr.	Titel	Ausschlussgrund
		Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509598-22-01 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	
308.	2023-505925-15-00	Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-Expansion Modular Study To Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumor Activity of HER3-DXd monotherapy and combinations in Patients with inoperable advanced breast cancer (ABC) after progression on T-DXd- (ICARUS BREAST 2). CTIS. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505925-15-00 . Aufgerufen am: 28.07.2025.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Gastric04

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziele		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan mit einer Behandlung mit Ramucirumab + Paclitaxel in erwachsenen Patient*innen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach Progression der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie mit 2 parallelen Gruppen (Trastuzumab deruxtecan versus Ramucirumab + Paclitaxel, randomisiert im Verhältnis 1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><i>Die Version 2.0 des Protokolls wurde nie eingeführt, daher umfassen die Änderungen des Protokolls Version 3.0 auch die Änderungen mit Protokoll Version 2.0. Die Protokoll Version 5.0 enthält keine relevanten Änderungen der Methodik.</i></p> <p>Protokoll Version 3.0 (19. Januar 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus der Liste der Endpunkte wurde „radiologische Befunde“ entfernt, um Konsistenz mit den in anderen Studien analysierten Endpunkten zu gewährleisten. • Hinzufügen exploratorischer Endpunkte zur Untersuchung der HER2-Amplifikation auf Basis von cfDNA, um dessen Relevanz in der Indikation zu untersuchen • Änderung der Stratifizierung der randomisierten Patient*innen auf der Grundlage der geografischen Lage, zur Verdeutlichung der geografischen Änderungen der Studienstandorte • Konkretisierung der Maßnahmen zum Washout der Vortherapie vor Randomisierung in die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Das Einschlusskriteriums bzgl. des ECOG-PS wurde korrigiert, um Konsistenz mit anderen Projekten zu gewährleisten. Die Einschlusskriterien zu den Laborparametern wurde korrigiert und präzisiert Die Häufigkeit der Follow-up-Visiten nach Abschluss der 40-Tage-Follow-up-Visite wurde angepasst. <p>Protokoll Version 4.0 (12. Januar 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung mehrerer Passagen, um eine lokale oder zentrale HER2-Testung für den Studieneinschluss zu ermöglichen Spezifizierung ergänzt, dass für die lokale HER2-Testung ein von der lokalen Gesundheits- oder Zulassungsbehörde genehmigter Test verwendet werden muss Das Ausschlusskriterium bzgl. abgeschwächten Lebendimpfstoff wurde zur Anpassung an die aktualisierten Sicherheitsanforderungen für das gesamte T-DXd-Programm hinzugefügt. Der Wortlaut zur Behandlungsverzögerung wurde präzisiert, es ist nun eine Verzögerung von bis zu 126 Tagen zulässig, bevor das Studienmedikament abgesetzt werden muss.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschreiben und Datieren des Gewebs-Screening- und des Haupt-ICF vor Beginn aller studienspezifischen Screeningverfahren Volljährig (gemäß lokaler Bestimmungen) und in der Lage, eine Zustimmung zur Studienteilnahme zu geben Pathologisch dokumentiertes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, das zuvor im metastasierten Stadium (nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung) behandelt wurde Progression der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie <ul style="list-style-type: none"> Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie mit einem Trastuzumab-haltigen Regime kann als Therapielinie gezählt werden, wenn während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eine Progression auftrat. Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie, die kein Trastuzumab enthält, wird unabhängig vom Progressionsstatus nicht als Therapielinie gezählt. Patient*innen waren bereit und fähig, eine adäquate Tumorprobe bereitzustellen, die für ein Gewebs-Screening zur Bestätigung des HER2-Status durch ein lokales Labor oder Zentrallabor ausgewertet wurde Lokal oder zentral bestätigter, positiver HER2-Status (IHC 3+ oder IHC 2+ und Nachweis einer HER2-Amplifikation durch ISH)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Tumoriopsie gemäß der ASCO-CAP-Klassifizierung, die nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie gewonnen wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS 0 oder 1 • Patient*innen mussten außerdem die Vorgaben für angemessene Laborparameter, Washout-Zeiträume und Herzfunktion erfüllen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebstherapie nach der Trastuzumab-basierten Therapie • Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung/Registrierung, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (im Stadium II bis IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association); Patient*innen mit Troponinwerten oberhalb des ULN beim Screening (gemäß der Definition des Herstellers) und ohne Symptome eines Herzinfarkts sollten vor der Aufnahme in die Studie von einem Kardiologen untersucht werden, um einen Herzinfarkt auszuschließen • Korrigierte QT-Intervall-Verlängerung nach der Fridericia-Formel auf >470 ms bei Frauen oder >450 ms bei Männern (Mittelwert der Dreifachmessung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms) • Vergangene (nicht infektiöse) ILD oder Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden erfordert hatte, aktuelle ILD/Pneumonitis oder Verdacht auf ILD/Pneumonitis, die durch Bildgebung während des Screenings festgestellt wurde • Lungenspezifische, interkurrente, klinisch bedeutsame Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine zugrunde liegende Lungenerkrankung (z. B. Lungenembolie innerhalb der letzten 3 Monate vor Randomisierung in die Studie, schweres Asthma, schwere COPD, restriktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss usw.) • Jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungs-erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose usw.), bei der zum Zeitpunkt des Screenings eine Beteiligung der Lunge dokumentiert ist (oder der Verdacht besteht) • Vorherige vollständige Pneumonektomie • Rückenmarkskompression oder klinisch aktive Hirnmetastasen, definiert als unbehandelt und symptomatisch oder eine Behandlung mit Steroiden oder Antikonvulsiva zur Kontrolle der damit verbundenen Symptome erfordernd • Multiple primäre Malignome innerhalb von 3 Jahren; davon ausgenommen sind ein adäquat resezierter Nicht-Melanom-Hautkrebs, ein kurativ behandeltes Carcinoma in situ sowie andere kurativ behandelte solide Tumoren • Bekannte Hypersensitivität gegenüber Trastuzumab deruxtecan oder einem seiner nicht aktiven Bestandteile

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte, schwere Hypersensitivität gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern, einschließlich Ramucirumab oder einem seiner Hilfsstoffe • Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegen Paclitaxel oder einen der im Paclitaxel-Präparat verwendeten Bestandteile oder andere Kontraindikationen für eine Taxan-Therapie • Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte, positive Tests hinsichtlich Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft und bestimmte Laborkriterien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit Zentren im asiatisch-pazifischen Raum (58 Zentren), Europa (53 Zentren) und Lateinamerika (7 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in die T-DXd-Gruppe oder in die Ramucirumab + Paclitaxel-Gruppe randomisiert.</p> <p>Im T-DXd-Arm wurden die Patient*innen alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus mit 6,4 mg/kg T-DXd i.v. behandelt. Im Vergleichsarm wurde Ramucirumab i.v. an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus in einer Dosis von 8 mg/kg infundiert. Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus als i.v. Infusion in einer Dosis von 80 mg/m² verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Das OS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der Progression der Erkrankung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 gemäß Prüfärztin oder Prüfarzt oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache, wenn keine Progression vorlag), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. • ORR: Es wurde die ORR betrachtet, bei der ein CR oder PR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 gemäß Prüfärztin oder Prüfarzt als bestes Gesamtansprechen nachgewiesen wurde. Dabei ist die Bestätigung von CR und PR durch eine nachfolgende Bewertung erforderlich. • DOR: Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und der Progression der Erkrankung nach RECIST-Kriterien Version 1.1 gemäß Prüfärztin oder Prüfarzt oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. • DCR: Die DCR ist definiert als Anteil der Patient*innen mit CR, PR oder stabiler Erkrankung für mindestens 6 Wochen (unter Berücksichtigung des Visitenfensters von ±7 Tagen werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥ 5 Wochen verwendet) während der Studienbehandlung basierend auf der Bewertung der Prüfärztin oder des Prüfarztes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit anhand UE • Pharmakokinetik • Immunogenität von Trastuzumab deruxtecan
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Anzahl der erforderlichen Ereignisse wurde auf Grundlage der Ergebnisse der Studie RAINBOW simuliert. Unter der Annahme eines medianen OS von 10,8 Monaten im Ramucirumab + Paclitaxel-Arm wurde davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan zu einem Hazard Ratio (HR) von 0,7 führt. Dies entspräche einer 43 %-igen Verbesserung des medianen OS von 10,8 Monaten im Ramucirumab + Paclitaxel-Arm auf 15,4 Monate im T-DXd-Arm unter der Annahme eines exponentiellen Verlaufs der Überlebenszeiten.</p> <p>Basierend auf diesen Annahmen wären 339 OS-Ereignisse erforderlich, um einen Behandlungseffekt von 0,7 (HR) für das OS mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 90 % nachzuweisen.</p> <p>Zur Erreichung der oben genannten statistischen Anforderungen wird eine Fallzahl von ca. 490 Patient*innen benötigt (245 Patient*innen im T-DXd-Arm und 245 Patient*innen im Ram + PTX-Arm).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine vorher festgelegte Interimanalyse des OS war nach Abschluss der Rekrutierung und Beobachtung von 70 % der geplanten OS-Ereignisse (etwa 237 Ereignisse) geplant.</p> <p>Bei 237 OS-Ereignissen und einem beobachteten HR von unter 0,727 für das OS gilt der Schwellenwert für den Nachweis der Überlegenheit als erreicht, die Interimanalyse entspricht dann der finalen Analyse der Studie. Andernfalls ist die Studie bis zur Dokumentation von 339 OS-Ereignissen fortzusetzen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patient*innen wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die Gruppen Trastuzumab deruxtecan und Ramucirumab + Paclitaxel randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-Status nach IRT: IHC 3+ vs. IHC 2+/ISH+, • Region: Asien (ohne chinesisches Festland) vs. Westeuropa vs. chinesisches Festland/Rest der Welt, • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT: <6 Monate vs. ≥ 6 Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Randomisierungsverfahren der Patient*innen erfolgte zentral über eine interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über das IRT abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein Die Studie war offen, d. h. weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Offene Studie, nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • FAS/ITT: Beinhaltet alle randomisierten Patient*innen. Die Behandlungsarme werden auf der Grundlage der randomisierten Studienbehandlung verglichen, unabhängig davon, welche Studienbehandlung tatsächlich durchgeführt wurde. Patient*innen, die randomisiert wurden, aber in der Folge keine Studienbehandlung erhielten, werden in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse in dem Behandlungsarm berücksichtigt, in dem sie randomisiert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAF: Beinhaltet alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. <p>Analyse des primären Endpunkts:</p> <p>Der primäre Endpunkt war der Vergleich des OS zwischen den Behandlungsgruppen in der FAS auf Grundlage eines stratifizierten Log-Rank-Tests unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren mit einem allgemeinen zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Das HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurden die mediane OS-Zeit und die zweiseitigen 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley angegeben.</p> <p>Überlebenskurven sowie Raten und zweiseitige 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte:</p> <p>Für die Analyse der Endpunkte PFS, ORR, DOR und DCR wurde die FAS-Population herangezogen und die in den Studienunterlagen präspezifizierte Pooling-Strategie herangezogen.</p> <p>Die PFS-Analyse wurde analog zu der des primären Endpunkts durchgeführt.</p> <p>Der Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren. Zusätzlich wurde die ORR mit 95 %-KI mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die DOR wurde mit der medianen Ereigniszeit und ihren zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer- und Crowley-Methode für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Darüber hinaus wurden für jede Behandlungsgruppe Kaplan-Meier-Schätzungen zu festen Zeitpunkten zusammen mit ihren zweiseitigen 95 %-KI angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für OS und PFS wurden folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-Status nach IRT (IHC 3+, IHC 2+/ISH+) • Region (Asien [exkl. chinesisches Festland], Westeuropa, chinesisches Festland/Rest der Welt) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie nach IRT (<6 Monate, ≥6 Monate) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Alter (<75, ≥75 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Region (Asien [inkl. chinesisches Festland], Europa, Rest der Welt) • ECOG-PS (0, 1)

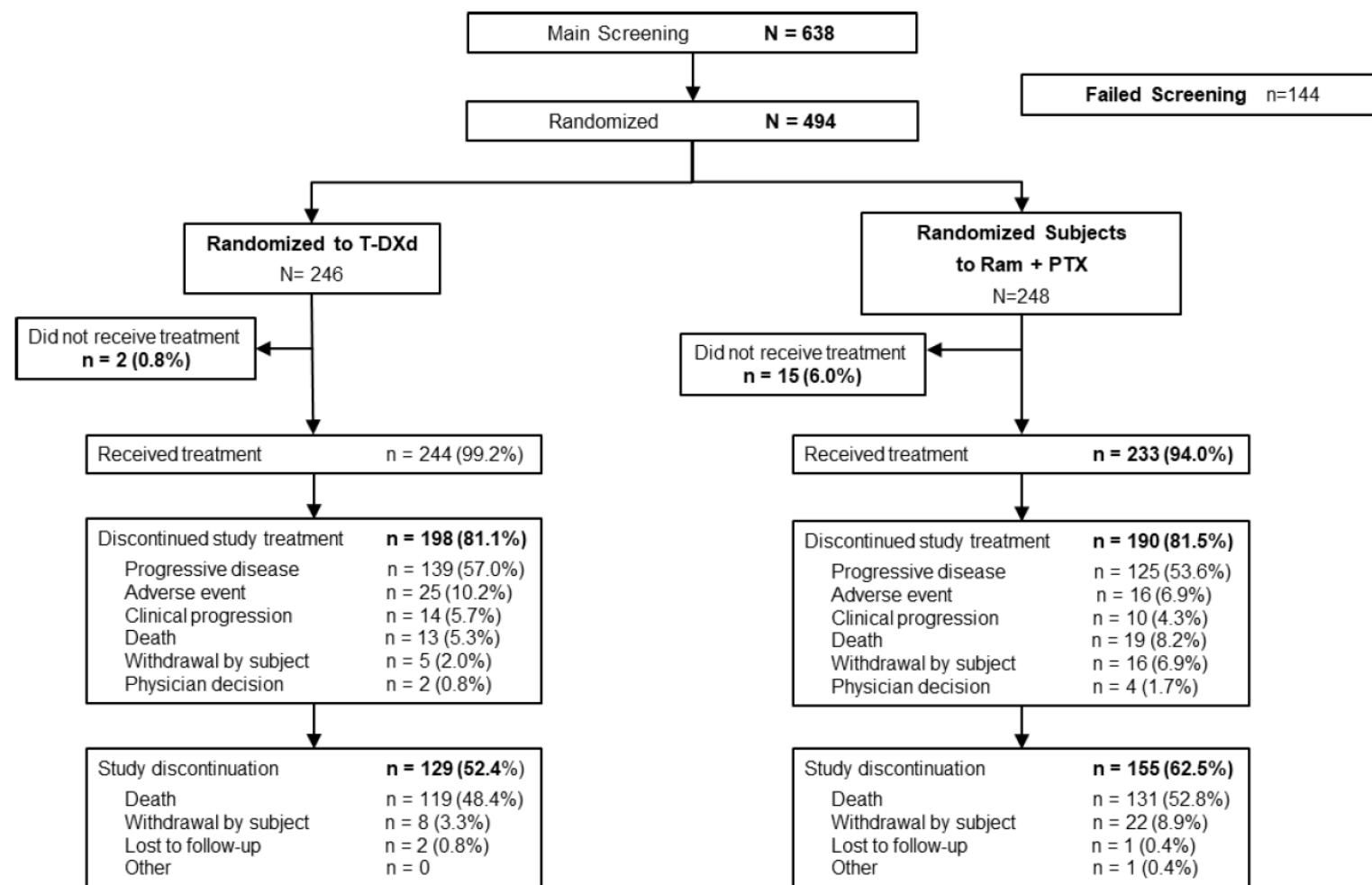
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lage des primären Tumors (Magen, GEJ) • Histologischer Subtyp (intestinal, diffus oder andere) • Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe (<2, ≥2) • Vorherige adjuvante/neoadjuvante Therapie (Ja, Nein) • Vorherige Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab (Ja, Nein) • Vorherige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder andere immunonkologische Therapie (Ja, Nein) • Lebermetastasen zur Baseline (Ja, Nein) • Nierenfunktion zur Baseline: (normal, milde, moderate, schwere Funktionseinschränkung) • Leberfunktion zur Baseline: (normal, milde, moderate, schwere Funktionseinschränkung) <p>Für UE wurden folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Alter (<75, ≥75 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • ECOG-PS (0, 1) • Land (Japan, nicht Japan) • Region (Asien [inkl. chinesisches Festland], Europa, Rest der Welt) • Abstammung (Kaukasisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Andere) • Nierenfunktion zur Baseline: (normal, milde, moderate, schwere Funktionseinschränkung) • Leberfunktion zur Baseline: (normal, milde, moderate, schwere Funktionseinschränkung)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	a) T-DXd: N=246 Ram + PTX: N=248 b) T-DXd: N=244 Ram + PTX: N=233 c) T-DXd: N=246 Ram + PTX: N=248
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähtere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der oder die erste Patient*in willigte am 21.05.2021 in die Teilnahme an der Studie ein. Studienende: 24.10.2024 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Oktober 2024 befanden sich noch 89 Patient*innen in Behandlung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Für die Studie DESTINY-Gastric04 war eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt OS präspezifiziert, die nach Beobachtung von 70 % der geplanten OS-Ereignisse stattfinden sollte. Bereits bei dieser Interimsanalyse wurde die Überlegenheit von T-DXd gegenüber Ramucirumab + Paclitaxel nachgewiesen. Für diesen Fall war vorgesehen, dass keine weiteren Datenschnitte mehr ausgewertet werden sollten. Die Studie ist damit abgeschlossen. Die Interimsanalyse entspricht somit der finalen Analyse der Studie DESTINY-Gastric04.

a: nach **CONSORT 2010**.

ASCO-CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; cfDNA: Zirkulierende freie Desoxyribonukleinsäure; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humane epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRT: Interaktive Antworttechnologie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; ORR: Objektive Ansprechraten; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Teilweises Ansprechen; PS: Performance Status; PTX: Paclitaxel; Ram: Ramucirumab; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAF: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunkt ebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-85: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Gastric04

Studie: DESTINY-Gastric04

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan (SAP)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen zwischen den Studienmedikationen wegen der damit verbundenen hohen Zahl zusätzlicher Behandlungsvisiten den Patient*innen in der Praxis nicht zumutbar war.
A, B und C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.
A, B und C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie DESTINY-Gastric04 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd mit Ramucirumab + Paclitaxel bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie verglichen wurde. Die Patient*innen wurden mittels Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen T-DXd oder Ramucirumab + Paclitaxel randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:

- HER2-Status,
- Region und
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie.

Es handelt sich um eine offene Studie. Auf diesen Aspekt der Studie wird auf Endpunktebene genauer eingegangen, da sich die Stärke des Einflusses einer fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber*innen ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant.
A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die fehlende Verblindung der Endpunktterheber*innen ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf dem FAS; das ITT-Prinzip ist dementsprechend adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Der Anteil der Patient*innen mit Folgetherapie ist in beiden Behandlungsarmen hoch und die Folgetherapien sind leitlinienkonform (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem zeigt die unter Adjustierung für Behandlungswechsel durchgeführte Sensitivitätsanalyse konsistente Ergebnisse zur primären Analyse zum Gesamtüberleben (siehe nachfolgender Unterabschnitt zur Sensitivitätsanalyse). In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunktterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Progression durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bei PFS erfolgte unverblindet, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. In der Gesamtschau besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit.

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Beurteilung der Progression durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt bei PFS erfolgte unverblindet, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. In der Gesamtschau besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit. Die Auswertung der Endpunkte des PFS erfolgte auf dem FAS; das ITT-Prinzip ist dementsprechend adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für PFS als hoch bewertet.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung.

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Auswertung des ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die ORR als hoch bewertet.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung.

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

Endpunkt: PGI-C**1. Verblindung der Endpunktterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung.

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial

beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-C als hoch bewertet.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung.
A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den

Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-S als hoch bewertet.

Endpunkt: FACT-Ga**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung.

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung. Die Rücklaufquoten sind bis zu den Erhebungszeitpunkten, bei denen noch mindestens 10 Patient*innen erwartet wurden, ausreichend hoch, um das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt anzusehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-Ga als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die fehlende Verblindung der Endpunkterheber*innen ist für schwere UE und SUE irrelevant, da diese nach festgelegten Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Entscheidung des Arztes bezüglich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und SUE, die zum Therapieabbruch führten, besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns.

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.
A, B und C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Gastric04 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die fehlende Verblindung der Endpunktterheber*innen ist für schwere UE und SUE irrelevant, da diese nach festgelegten Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Entscheidung des Arztes bezüglich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und SUE, die zum Therapieabbruch führten, besteht die Möglichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Anteil im SAF berücksichtiger Patient*innen nur unwesentlich geringer ist als derjenige im FAS und die Baseline-Charakteristika zwischen SAF und FAS vergleichbar sind. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei allen 3 Kategorien (Gesamtraten jeglicher UE, UE nach SOC und PT, UE von besonderem Interesse) für schwere UE und SUE als niedrig und für jegliche UE und SUE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunkt spezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
- unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblendet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblenden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblendet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen werden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**

- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunktterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunkt spezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
