



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Trastuzumab-Deruxtecan (D-901)

Vom 20. Juli 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	40

5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	57
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	71
5.4	Stellungnahme des vfa	80
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	89
5.6	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS	103
D.	Anlagen	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	127
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	137

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 16.09.2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Trastuzumab-Deruxtecan in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 3. November 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs

Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes „Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs“ hat Trastuzumab-Deruxtecan die Zulassungerweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) am 12. Dezember 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 3. November 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan in diesem Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 23. Januar 2023 erfolgten Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit „inoperablen oder metastasierten HER2-low Brustkrebs die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 9. Juli 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Januar 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierter Therapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) (Enhertu) gemäß Fachinformation

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

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

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Trifluridin/Tipiracil

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Trastuzumab-Deruxtecan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Carmustin, Pembrolizumab und Ramucirumab sowie die Wirkstoffkombinationen Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und Trifluridin/Tipiracil zugelassen.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
 - Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020
 - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit einem Trastuzumab-basiertem Therapieregime die Evidenz limitiert ist. Zum derzeitigen Stand liegen für die zweite oder nachfolgende Therapielinien keine spezifischen HER2-gerichteten Therapieempfehlungen vor.

Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom

HER2-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie und b) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, unterschieden.

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen.

Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus und Leitlinienempfehlung der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht.

In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt. Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Erwachsene mit einem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie steht die noch recht neue Behandlungsoption Pembrolizumab zur Verfügung. Der Wirkstoff wurde am 25. April 2022 zugelassen. Laut Leitlinie kann bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nach Ausschöpfung anderer zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden, allerdings ist der Stellenwert laut Leitlinie bei unselektionierten Erwachsenen unklar. In der Nutzenbewertung wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem Monotherapien mit den Wirkstoffen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen.

Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln festzustellen.

Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan (als Monotherapie) sind nicht für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

In der Gesamtschau hat der G-BA daher Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, einschließlich Trastuzumab, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen.

Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Auch für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, kann die neue Behandlungsoption Pembrolizumab laut Zulassung in Betracht gezogen werden. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien kein Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurden für Patientengruppe a) im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren erachtet:

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

Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ für Patientinnen und Patienten mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Therapie verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Mit dem vorliegenden Beschluss berücksichtigt der G-BA den Beschluss des G-BA vom 13. April 2023 zur Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
und
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.

DESTINY-Gastric01

In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66 Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.

Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patienten aufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.

Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m² Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m² KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.

DESTINY-Gastric02

Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien, Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.

Bewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.

Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b)) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan.

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
- und

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde eine zusammenfassende Betrachtung der beiden Patientengruppen vorgenommen und hierfür die Studien DESTINY-Gastric01, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan und Paclitaxel verglichen wurde und die 1-armige Studie DESTINY-Gastric02 herangezogen. Das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen wurde als nicht sachgerecht erachtet und die vorliegende Bewertung separat für die Patientengruppen a) und b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel bestimmt.

Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie). Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Trifluridin/Tipiracil bestimmt.

Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für die Drittlinientherapie benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Hierbei ist von einer Unterschätzung auszugehen. Ursächlich hierfür sind die fehlende Berücksichtigung der Zeiträume größer 5 Jahre bei der kumulativen Inzidenz der Krankheitsprogression in das UICC-Stadium IV und die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokal fortgeschrittenem Karzinom. Weiterhin wurden nur die Patientinnen und Patienten erfasst, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben und nicht alle Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach vorangegangener Therapie. Auch Patientinnen und Patienten mit mehr als 3 Therapielinien wurden bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Mai 2023).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Magenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2023).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Anwendung von Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel als Monotherapien wird in der Off-Label-Indikation Magenkarzinom mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: Docetaxel: 75 mg/m², alle 3 Wochen; Irinotecan: 150 mg/m², alle 2 Wochen; und Paclitaxel: 80 mg/m², wöchentlich.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Patientenpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie				
Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab + Paclitaxel				
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>				
Ramucirumab	Tag 1 und 15 pro 28-Tage-Zyklus	13,0	2	26,0
Paclitaxel	Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>				
Paclitaxel	1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Irinotecan	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Patientenpopulation b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab				
Trifluridin/Tipiracil	20 x pro 28-Tage-Zyklus (zweimal täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12)	13,0	10	130,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	6,4 mg/kg = 492,8 mg	492,8 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie					
Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab + Paclitaxel					
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>					
Ramucirumab	8 mg/kg = 616 mg	616 mg	1 x 500 mg	26,0	26 x 500 mg
			2 x 100 mg	26,0	52 x 100 mg
Paclitaxel	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg	39,0	39 x 100 mg
			2 x 30 mg	39,0	78 x 30 mg
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Irinotecan	150 mg/m ² = 285 mg	285 mg	8 x 40 mg	26,1	208,8 x 40 mg
Paclitaxel	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg	52,1	52,1 x 100 mg
			2 x 30 mg	52,1	104,2 x 30 mg
Patientenpopulation b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab					
Trifluridin/ Tipiracil	65 mg	130 mg	6 x 15 mg	130,0	780 x 15 mg
			2 x 20 mg	130,0	260 x 20 mg

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	1 PKI	2 405,72 €	2,00 €	229,89 €	2 173,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie					
Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab + Paclitaxel					
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>					
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	2,00 €	204,00 €	1 935,31 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	2,00 €	40,80 €	398,34 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	2,00 €	13,20 €	274,23 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,12 €	2,00 €	3,93 €	88,19 €
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</i>					
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	2,00 €	19,20 €	394,66 €
Irinotecan 40 mg	1 IFK	85,56 €	2,00 €	9,41 €	74,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,43 €	2,00 €	13,20 €	274,23 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,12 €	2,00 €	3,93 €	88,19 €
Patientenpopulation b)					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab					
Trifluridin/ Tipiracil 15 mg	60 FTA	2 348,73 €	2,00 €	93,46 €	2 253,27 €
Trifluridin/ Tipiracil 60 mg	60 FTA	3 112,42 €	2,00 €	124,62 €	2 985,80 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten / Patient in bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason ³ 2 x 20 mg	20 TAB x 40 mg	81,55 €	2,00 €	0,00 €	79,55 €	17,4	69,21 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO x 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	17,4	112,33 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP x 200 mg	19,77 €	2,00 €	0,40 €	17,37 €	17,4	60,45 €

3 Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten / Patient in bzw. Patient / Jahr
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Tabax: 1. Juli 2023

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel

mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Februar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Juni 2023 5. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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 (D-901) (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie)

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juli 2023 (BAnz AT 30.08.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan in der Fassung des Beschlusses vom 02. Februar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „inoperabler oder metastasierter HER2-positiver Brustkrebs, nach mindestens einer gegen HER2 gerichteten Vorbehandlung“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Trastuzumab-Deruxtecan (D-901)

Beschluss vom: 20. Juli 2023

In Kraft getreten am: 20. Juli 2023

BAnz AT 12.09.2023 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2022):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Trifluridin/Tipiracil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (D-901) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

ca. 360 - 600 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

ca. 110 - 270 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan (D-901)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Mai 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	189 123,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Ramucirumab + Paclitaxel</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Ramucirumab	71 031,74 €
Paclitaxel	17 573,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	241,99 €
Gesamt	88 847,52 €
<i>Monotherapien vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL</i>	
Paclitaxel	
Paclitaxel	23 476,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	241,99 €
Gesamt	23 718,77 €
Docetaxel	13 734,17 €
Irinotecan	15 482,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Paclitaxel (in Kombination mit Ramucirumab)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0	3 900 €
Paclitaxel (Monotherapie, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €
Docetaxel (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Irinotecan (vgl. Anlage VI zum	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	26,1	2 610 €

Abschnitt K der AM-RL)	parenteralen Zubereitung				
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2	26,0	2 600 €

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	189 123,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trifluridin/Tipiracil	42 230,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
 - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab
 - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.09.2023 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv, nach Trastuzumab-basierter Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trastuzumab-Deruxtecan
- **Handelsname:** Enhertu
- **Therapeutisches Gebiet:** Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-02-01-D-901)

Modul 1

(PDF 419,04 kB)

Modul 2

(PDF 438,22 kB)

Modul 3

(PDF 1,56 MB)

Modul 4A

(PDF 4,60 MB)

Modul 4A - Anhang 4G

(PDF 13,88 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens)
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu)

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Trifluridin/Tipiracil

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

zu Patientengruppe a)

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

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

Stand der Information: Februar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 594,40 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2023
 - Mündliche Anhörung: 05.06.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trastuzumab-Deruxtecan - 2023-02-01-D-901*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.06.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/921/>

02.05.2023 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Juni 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (D-901)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	23.05.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	15.05.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	15.05.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.05.2023
AstraZeneca GmbH	23.05.2023
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS)	24.05.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. rer. nat. Fasan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Dettmar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Ratsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Knox	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Rupp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. rer. nat. Griß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Seypt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Hr. Couybes-Tilz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)						
Hr. Prof. Dr. Arnold	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Hr. Prof. Dr. Lordick	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Stahl	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Auftragsnummer A-23-08) im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (Vorgangsnummer 2023-02-01-D-901).</p> <p>Das IQWiG sieht die beiden zulassungsbegründenden Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 als nicht geeignet an, um einen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im oben genannten Anwendungsgebiet (AWG) abzuleiten. Daiichi Sankyo folgt der Einschätzung des IQWiG nicht und möchte im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme nochmals den beträchtlichen Stellenwert von T-DXd im AWG verdeutlichen. Unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und der sehr limitierten Therapieoptionen im vorliegenden AWG sind die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric01 sowie der konfirmatorischen Studie DESTINY-Gastric02 aus Sicht von Daiichi Sankyo bewertungsrelevant und auf jeden Fall für die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd heranzuziehen.</p> <p>Das fortgeschrittene HER2-positive Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (metastasiert, UICC-Stadium IV) ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: [...]</p> <p>Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit einem Trastuzumab-basiertem Therapieregime die Evidenz limitiert ist. Zum derzeitigen Stand liegen für die zweite oder nachfolgende Therapielinien keine spezifischen HER2-gerichteten Therapieempfehlungen vor.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom HER2-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei vorhergehende</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieoptionen. Die Patient*innen werden durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt (1, 2). Ziel der palliativen medikamentösen Tumorthherapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine längere Aufrechterhaltung des guten Allgemeinzustandes und der Lebensqualität.</p> <p>Der Wirkstoff Trastuzumab, der im Jahr 2010 die Zulassung zur Behandlung HER2-positivem, metastasierendem Magenkarzinom erhielt, ist bis heute die einzige HER2-gerichtete Therapie, die einen Überlebensvorteil in der Erstlinientherapie zeigen konnte (3). In weiteren Therapieleitlinien gab es bis jetzt keinen Behandlungsstandard für das HER2-positive Magenkarzinom, da alle früheren Versuche, zielgerichtete HER2-Therapien nach Versagen von Trastuzumab zu entwickeln, wie Trastuzumab Emtansin (GATSBY-Studie), Pertuzumab (JACOB-Studie) und Lapatinib (LOGiC- und TyTAN-Studie) gescheitert sind (4-7).</p> <p>Aus diesem Grund musste bislang bei einem Rezidiv/Refraktärität nach einer Trastuzumab-basierten Therapie auf nicht-zielgerichtete Therapieoptionen zurückgegriffen werden. Im metastasierten Magenkarzinom erfolgt nach Auffassung der Fachgesellschaften bei rezidivierter, refraktärer Erkrankung die Therapie patientenindividuell und richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patient*innen und dessen Therapiewunsch, dem bevorzugten, bzw. tolerierten Applikationsweg, der Komorbidität und der jeweiligen Vortherapie (8). Den Behandlungsstandard stellt somit, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, bei Rezidiv/Refraktärität nach einer Trastuzumab-basierten Therapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe</p>	<p>Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumabbasierten Erstlinientherapie und b) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen.</p> <p>Hierfür kommen gemäß Zulassungstatus und Leitlinienempfehlung der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.</p> <p>Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Arztes unter Berücksichtigung von Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel und Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel dar, wobei die Kombinationschemotherapie den übergeordneten Stellenwert besitzt. Trifluridin/Tipiracil kommt aufgrund seines Zulassungsstatus zusätzlich ab der dritten Therapielinie in Betracht (9, 10). Auch der G-BA hat mit einem Beschluss vom 17. März 2023 die Verordnung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie im Off-Label-Use beim Magenkarzinom ermöglicht: die Expertengruppe Off-Label kam zu dem Schluss, dass sich vor allem für Docetaxel und Irinotecan eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer aktiven Symptomkontrolle zeigt (11). In seinem Beschluss nimmt der G-BA für den Einsatz der genannten Zytostatika keine klare Therapielinien-Zuordnung vor, sondern ermöglicht die Therapie im Off-Label-Use für Patient*innen mit Magen- oder Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie (11).</p> <p>Mit T-DXd steht nun erstmals seit mehr als 10 Jahren eine klinisch wirksame und verträgliche HER2-gerichtete Therapie für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Progress nach einem Trastuzumab-basierten Therapieschema zur Verfügung.</p> <p>Die Zulassung von T-DXd erfolgte Ende 2022, auf der Grundlage der beiden offenen Phase II-Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02, als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Die Kombination aus monoklonalem HER2-Antikörper mit einem potenten Payload über einen tumorspezifisch spaltbaren Linker stellt ein</p>	<p>Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Erwachsene mit einem Magenkarzinom mit hochfrequenter MikrosatellitenInstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie steht die noch recht neue Behandlungsoption Pembrolizumab zur Verfügung. Der Wirkstoff wurde am 25. April 2022 zugelassen. Laut Leitlinie kann bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nach Ausschöpfung anderer zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden, allerdings ist der Stellenwert laut Leitlinie bei unselektionierten Erwachsenen unklar. In der Nutzenbewertung wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem Monotherapien mit den Wirkstoffen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln festzustellen.</p> <p>Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan (als Monotherapie) sind nicht für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinisch hochwirksames Therapiekonzept dar. Besonders bemerkenswert für das vorliegende AWG ist der „Bystander-Antitumoreffekt“, durch den neben HER2-positiven Tumorzellen auch benachbarte Tumorzellen mit niedriger oder fehlender HER2-Expression eliminiert werden. Dadurch wird die ausgeprägte inter- und intratumorale Heterogenität der Tumorzellen und die teilweise niedrige HER2-Expression des HER2-positiven Magenkarzinoms überwunden (12).</p> <p>Die Behandlung mit T-DXd führt im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben (12,5 Monate vs. 8,9 Monate (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,86], p = 0,0051) und damit zu einer klinisch relevanten medianen Verlängerung der Lebensdauer um 3,6 Monate, was vor dem Hintergrund der hohen Krankheitslast und der damit verbundenen schlechten Prognose für die Patient*innen äußerst bedeutsam ist. Zudem bewirkt T-DXd eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (5,6 Monate vs. 3,5 Monate (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,31; 0,71], p = 0,0003) und ein deutlich verbessertes Tumoransprechen (42,0 %, vs. 12,5 % (RR [95 %-KI]: 3,37 [1,63; 6,94], p = 0,0001), was für die Patient*innen mit einer Abschwächung der schwerwiegenden Symptomatik des fortgeschrittenen Magenkarzinoms einher geht. Vergleichbar hohe Überlebensdauern und Ansprechraten wurden bisher mit keiner anderen Zweit- oder Drittlinien-Therapie berichtet, was die erzielte therapeutische Verbesserung durch T-DXd verdeutlicht. Die Unterschiede im Sicherheitsprofil von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erklären sich insbesondere durch hämatologische Veränderungen, die sich in der klinischen Praxis als gut handhabbar erwiesen haben. Der Gesundheitszustand und insbesondere</p>	<p>verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA daher Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, einschließlich Trastuzumab, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit der visuellen Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogens (EQ-5D-5L-VAS) und dem krankheitsspezifischen Fragebogen FACT-Ga, werden hierdurch nicht negativ beeinflusst.</p> <p>Zusammengefasst ergibt sich für T-DXd eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch T-DXd im Vergleich zur zVT und ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Sinne von § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).</p> <p>T-DXd stellt die einzige zugelassene und wirksame HER2-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie dar (13). Damit leistet T-DXd einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet (12).</p>	<p>Trastuzumab, kann die neue Behandlungsoption Pembrolizumab laut Zulassung in Betracht gezogen werden. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien kein Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecán wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Gastric01</p> <p>In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patientenaufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m² Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m² KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DESTINY-Gastric02</p> <p>Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien, Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.</p> <p>Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b))</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata,</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.II.11f	<p>Stellungnahme zu Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie - Bewertung des Vorgehens des pU</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Zu Schritt 2 „Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium“ merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p><i>„Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IV resultiert eine Unterschätzung. Gemäß den Angaben des G-BA fallen auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet, bei denen ein Magenkarzinom in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen Stadium vorliegt. Diese bleiben vom pU unberücksichtigt.“</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>T-DXd ist gemäß Label für “Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben“ indiziert (12). Basierend auf den Angaben des G-BA geht das IQWiG davon aus, dass das Anwendungsgebiet von T-DXd auch Patient*innen in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einschließt und diese bei der Herleitung der Zielpopulation unberücksichtigt blieben. Gemäß Label erfolgt der Einsatz von T-DXd jedoch nach Einsatz eines Trastuzumab-basierten Therapieschemas,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Hierbei ist von einer Unterschätzung auszugehen. Ursächlich hierfür sind die fehlende Berücksichtigung der Zeiträume größer 5 Jahre bei der kumulativen Inzidenz der Krankheitsprogression in das UICC-Stadium IV und die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen lokal fortgeschrittenem Karzinom. Weiterhin wurden nur die Patientinnen und Patienten erfasst, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben und nicht alle Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach vorangegangener Therapie. Auch Patientinnen und Patienten mit mehr als 3 Therapielinien wurden bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wodurch eine eindeutige Präzisierung sowie Einschränkung auf die im Dossier hergeleitete Zielpopulation erfolgt. Trastuzumab wird gemäß EMA-Zulassung in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben, eingesetzt (14). Die Beschränkung der Zielpopulation in Schritt 2 auf Patientinnen und Patienten im metastasierten Krankheitsstadium sieht Daiichi Sankyo somit als sachgerecht an. Eine Ausweitung auf Patienten mit einem Magenkarzinom in einem inoperablen lokal fortgeschrittenen Stadium entspricht nicht dem Anwendungsgebiet gemäß Zulassung von T-DXd und führt zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Herleitung der Anzahl der Patient*innen im Dossier von Daiichi Sankyo bezieht sich korrekt auf die von der Zulassung umfasste Patientenpopulation und ist in Ihrer Größenordnung plausibel.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
Fact-GA	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
4. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-53.
5. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, Song C, Wu H, Eng-Wong J, Kim K, Kang YK. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1372-1384
6. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, Jeziorski K, Shparyk Y, Hoff PM, Sobrero A, Salman P, Li J, Protsenko SA, Wainberg ZA, Buyse M, Afenjar K, Houé V, Garcia A, Kaneko T, Huang Y, Khan-Wasti S, Santillana S, Press MF, Slamon D. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):443-51.
7. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-49.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-066 Trastuzumab-Deruxtecan. 2020. Verfügbar unter : [2023-02-01 Info-zVT Trastuzumab-Deruxtecan D-901.pdf \(g-ba.de\)](#)
9. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® 15 mg/6,14 mg und 20 mg/8,19 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2020.
10. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-48.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) - Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie. Verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/downloads/40-268-9346/2023-03-16_AM-RL-VI_Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_TrG.pdf](https://www.ba.de/downloads/40-268-9346/2023-03-16_AM-RL-VI_Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_TrG.pdf)

12. Stahl M, Stein A. Thieme Drug Report, Trastuzumab-Dereuxtecan (Enhertu®). Mai 2023. S. 1-12.
13. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Product information Enhertu (Trastuzumab). 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_de.pdf

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	15. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan - 2023-02-01-D-901
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®) als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben [1].</p> <p>Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) von Bristol Myers Squibb (BMS) ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren, zugelassen [2].</p> <p>BMS hat somit Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden vom pU die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt [3].</p> <p>Die Studie DESTINY-Gastric01 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel. Eingeschlossen waren Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits mindestens 2 vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben. In die Studie DESTINY-Gastric01 wurden ausschließlich asiatische Patient*innen eingeschlossen [3].</p> <p>Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan als Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit einer Trastuzumab-haltigen Therapie behandelt wurden und während oder nach dieser Therapie eine Progression aufwiesen [3].</p> <p>Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sind die vorgelegten Studien nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Patient*innen im vorgelegten Anwendungsgebiet zu treffen [4].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>[...]</p> <p>Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit einem Trastuzumab-basiertem Therapieregime die Evidenz limitiert ist. Zum derzeitigen Stand liegen für die zweite oder nachfolgende Therapielinien keine spezifischen HER2-gerichteten Therapieempfehlungen vor.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom HER2-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie DESTINY-Gastric01 ist laut IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan nicht geeignet, da diese zum einen die Patientenpopulation aus Fragestellung 1 (Patient*innen in der Zweitlinie) nicht umfasst und zum anderen für die Patientenpopulation aus Fragestellung 2 (Patient*innen ab Drittlinie) nicht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgesetzte zVT umsetzt [4].</p> <p>Aus Sicht von BMS umfasst die Empfehlung der Onkopedia-Leitlinie [5] außer der oralen Trifluridin-Tipiracil Therapie durchaus auch intravenöse Optionen ab der Drittlinie, die gleichwertig (alternativ) eingesetzt werden können, falls diese noch nicht in früheren Therapielinien eingesetzt wurden. Dies schließt Patient*innen ein, die nach Ermessen des Arztes oder der Ärztin beispielsweise aufgrund einer Unverträglichkeit einer oralen Therapie, nicht für eine Drittlinien-Therapie mit Trifluridin-Tipiracil infrage kommen oder diese aus anderen Gründen präferiert wird. Die vom pU eingesetzten Therapien sollten demnach in der Bewertung, auch für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Berücksichtigung als zVT finden.</p> <p>Laut IQWiG ist die vom pU ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie DESTINY-Gastric02 ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da eine 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ermöglicht [4].</p> <p>Im Detail wurde die Studie DESTINY-Gastric02 laut pU durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Rapporteurs angesichts des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten von asiatischen Patient*innen auf eine westliche Population extrapolieren zu können. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigen das</p>	<p>des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumabbasierten Erstlinientherapie und b) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen.</p> <p>Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus und Leitlinienempfehlung der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.</p> <p>Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Erwachsene mit einem Magenkarzinom mit hochfrequenter MikrosatellitenInstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01 und stellen somit einen Beleg für die Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs bei westlichen Patient*innen dar. [3]</p> <p>Für die kaukasische Populationen konnte darüber hinaus keine hochgradige Evidenz in Form von RCT für den Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit der zVT identifiziert werden [3].</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte im Sinne der bestverfügbaren Evidenz und vor dem Hintergrund der mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Studien die Studie DESTINY-Gastric01 sowie die Studie DESTINY-Gastric02 in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie steht die noch recht neue Behandlungsoption Pembrolizumab zur Verfügung. Der Wirkstoff wurde am 25. April 2022 zugelassen. Laut Leitlinie kann bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nach Ausschöpfung anderer zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden, allerdings ist der Stellenwert laut Leitlinie bei unselektionierten Erwachsenen unklar. In der Nutzenbewertung wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem Monotherapien mit den Wirkstoffen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln festzustellen.</p> <p>Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan (als Monotherapie) sind nicht für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA daher Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, einschließlich Trastuzumab, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, kann die neue Behandlungsoption Pembrolizumab laut Zulassung in Betracht gezogen werden. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien kein Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt, da keine geeigneten Daten vorgelegt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Gastric01</p> <p>In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66 Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.</p> <p>Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patientenaufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecán im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m² Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m² KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.</p> <p>DESTINY-Gastric02</p> <p>Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien, Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.</p> <p>Bewertung</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.</p> <p>Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b)) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. *Fachinformation ENHERTU[®] (Trastuzumab-Deruxtecan) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023770>
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Fachinformation OPDIVO[®] (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Oktober 2022. URL: <https://fi.b-ms.de/opdivo>
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. *Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®]): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A*. Stand: 31. Januar 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6380/2023_01_31_Modul4A_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Dossierbewertung: Trastuzumab-Deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-08*. Stand: 26. April 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6382/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Deruxtecan_D-901.pdf
5. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien – Magenkarzinom*. Stand: August 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	15.05.2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan/Enhertu [®]
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht als bestverfügbare Evidenz die Studie DESTINY-Gastric01 und die Studie DESTINY-Gastric02 konfirmatorisch zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.</p> <p>Bei der Studie DESTINY-Gastric01 handelt es sich um eine rein asiatische Studie. Um jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die westliche Bevölkerung nachzuweisen, wurde die einarmige, offene Phase II Studie DESTINY-Gastric02 initiiert. Dabei konnte das klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Trastuzumab-Deruxtecan bei westlichen Patienten und Patientinnen bestätigt werden.</p> <p>Laut Einschätzung des IQWiG ist die Studie DESTINY-Gastric02 jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz und unter einer transparenten Diskussion der Limitationen die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden bzw. zumindest eine Darstellung und Diskussion der Ergebnisse durch das IQWiG stattfinden; insbesondere aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs der vorliegenden Patientenpopulation.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Gastric01</p> <p>In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66 Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.</p> <p>Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patientenaufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m² Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m² KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.</p> <p>DESTINY-Gastric02</p> <p>Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.</p> <p>Bewertung</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.</p> <p>Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b)) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	23.5.2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2023 eine Nutzenbewertung zu Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trastuzumab-Deruxtecan in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwischen zwei Patientengruppen. Für (A) Patient:innen nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie legt der GBA Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Für (B) Patient:innen nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, wird Trifluridin/Tipiracil als Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegten Studiendaten wurden nicht herangezogen. Begründet wurde das Vorgehen mit den Abweichungen von den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen aufgrund der Vorteile beim Gesamtüberleben und bei der Morbidität.	<p><u>mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Gastric01</p> <p>In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66 Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.</p> <p>Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patientenaufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecán im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m² Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m² KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.</p> <p>DESTINY-Gastric02</p> <p>Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.</p> <p>Bewertung</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.</p> <p>Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b)) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan/Enhertu
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 02.05.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) mit der Vorgangsnummer 2023-02-01-D-901.</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. <p>AstraZeneca vertreibt T-DXd in Deutschland gemeinsam mit Daiichi Sankyo und ist aus diesem Grund von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd betroffen.</p> <p>Mit der Einschätzung des IQWiG, dass keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen, stimmt AstraZeneca nicht überein.</p> <p>Zulassungsstudie DESTINY-Gastric01 ist zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p> <p>Die randomisierte kontrollierte Phase II Studie DESTINY-Gastric01 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan oder Paclitaxel) für Patient:innen die zuvor zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierten Therapie erhalten haben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Studie DESTINY-Gastric01 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Behandlung mit T-DXd, in diesem mit einer niedrigen Überlebensprognose verbundenen Anwendungsgebiet, eine signifikante mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 3,6 Monate gegenüber der Kontrolle ermöglicht. Vergleichbar hohe Überlebensdauern konnten bisher bei keiner anderen Therapieoption in der dritten Therapielinie des Magenkarzinoms berichtet werden. Dies verdeutlicht die durch T-DXd erzielte bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Die vorgelegte RCT stellt eine wichtige Evidenz für das relevante Anwendungsgebiet und die vorliegende Nutzenbewertung dar und ist zur Ableitung des Zusatznutzens von T-DXd ab der dritten Therapielinie heranzuziehen. Bestätigt werden die Ergebnisse von T-DXd durch die confirmatorische Phase II-Studie DESTINY-Gastric02.</p>	<p><u>mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan für die Gesamtpopulation, Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt.</p> <p>DESTINY-Gastric01</p> <p>In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 wurden Erwachsene (ab 20 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach mindestens 2 vorhergehenden Therapieschemata einschließlich eines Fluoropyrimidins, Platin und Trastuzumab eingeschlossen. In den beiden relevanten Studienarmen wurde Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel verglichen. Die Studie wurde seit 2017 in 66 Studienzentren in Japan und Südkorea durchgeführt.</p> <p>Insgesamt wurden in die beiden relevanten Studienarme 188 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Trastuzumab-Deruxtecan wurden 126 Patientinnen und Patienten und in den Kontrollarm 62 Patientinnen und Patientenaufgeteilt. Es wurde dabei stratifiziert nach geografischer Region (Japan oder Südkorea), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und HER2-Status.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Für die Behandlung mit den Chemotherapien im Kontrollarm wurden 150 mg / m² Körperoberfläche (KOF) Irinotecan (alle 2 Wochen) und 80 mg / m² KOF Paclitaxel (wöchentlich) gegeben, eine Dosisreduktion war erlaubt. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft, bis zum Studienende oder Loss to Follow-up oder bis zum Tod. Die Patientinnen und Patienten konnten nach Abbruch der Studienmedikation eine Folgetherapie beginnen. Im Dossier wurden keine Angaben zu Folgetherapien gemacht.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric01 liegen Datenschnitte vom 8. November 2019 und vom 3. Juni 2020 vor.</p> <p>DESTINY-Gastric02</p> <p>Die DESTINY-Gastric02 ist eine nicht-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Progression während oder nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie aufgenommen wurden. Die 1-armige Studie wurde seit 2019 in 24 Studienzentren in Belgien,</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Italien, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden in die Studie 79 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecán erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit 6,4 mg / kg alle 3 Wochen. Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, nach ärztlicher Entscheidung, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Eintreten einer Schwangerschaft oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) nach unabhängiger, zentraler Bewertung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.</p> <p>Zur Studie DESTINY-Gastric02 liegen Datenschnitte vom 9. April 2021 und 8. November 2021 vor. Der zweite Datenschnitt vom 8. November 2021 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ausgewertet, nicht für patientenberichtete Endpunkte. Die Studie DESTINY-Gastric02 wurde nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt, um entsprechend den Empfehlungen der EMA Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in Nordamerika und der europäischen Union zu erheben.</p> <p>Bewertung</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine zusammengefasste Patientengruppe betrachtet und für den Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe die Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 vorgelegt. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel und zusätzlich für Patientinnen und Patienten ab der Drittlinie Trifluridin/Tipiracil umfasst, herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Vorgehen damit, dass nach 2 oder mehr Vortherapien die jeweils ungenutzten Therapieoptionen in der folgenden Therapielinie einen Stellenwert besitzen. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, dass in der Drittlinie neben Trifluridin/Tipiracil auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer für Irinotecan genannten Studien ist darüber hinaus unklar, nach welchen Kriterien die herangezogenen Quellen ausgesucht wurden. Insgesamt sind die Argumente des pharmazeutischen Unternehmers nicht geeignet, eine Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu begründen. Auf die Begründung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt 2.1.2 wird verwiesen. Somit ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht sachgerecht.</p> <p>Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie (Patientengruppe a)) und in der Drittlinie (Patientengruppe b)) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweitlinientherapie vor. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie) und beinhaltet keine für die Nutzenbewertung der Zweitlinie relevante Patientenpopulation. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in der Drittlinientherapie vor. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan oder Paclitaxel erhielten. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6 ff.	<p>Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT ab der Drittlinie des HER2+ metastasierten Magenkarzinom</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die vom pU benannte zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Trifluridin/Tipiracil für Patient:innen ab der Drittlinientherapie nicht sachgerecht sei und dass die Argumente</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>[...]</p> <p>Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit einem</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des pU nicht geeignet seien, eine Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zVT Trifluridin/Tipiracil zu begründen.</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca ist der Auffassung, dass die zVT für Patient:innen ab der Drittlinietherapie des HER2+ metastasierten Magenkarzinom eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, die neben Trifluridin/Tipiracil zusätzlich auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als Therapieoptionen beinhaltet.</p> <p>Dies ist damit begründet, dass es derzeit nach der zweiten Therapielinie keinen zielgerichteten HER2-spezifischen Therapiestandard zur Behandlung des HER2+ metastasierten Magenkarzinom gibt und somit in diesem spezifischen Anwendungsgebiet mit hohem ungedeckten medizinischen Bedarf die zuvor jeweils ungenutzten Therapieoptionen der Zweitlinie: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel, ebenfalls einen Stellenwert ab der dritten Therapielinie besitzen. Zudem existiert Evidenz zu Irinotecan und anderen Therapien, die Wirksamkeit und Sicherheit in der dritten Therapielinie belegt. Beispielsweise konnte im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie bei 202 Patient:innen mit</p>	<p>Trastuzumab-basiertem Therapieregime die Evidenz limitiert ist. Zum derzeitigen Stand liegen für die zweite oder nachfolgende Therapielinien keine spezifischen HER2-gerichteten Therapieempfehlungen vor.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom HER2-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumabbasierten Erstlinientherapie und b) Erwachsenen mit</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgeschrittenem Magenkarzinom nach mindestens einer Vortherapie gezeigt werden, dass sowohl Irinotecan als auch Docetaxel als Salvage-Chemotherapie zusätzlich zu BSC das Gesamtüberleben gegenüber alleiniger Best-Supportive Care (BSC) signifikant verlängern. 54 Studienteilnehmer:innen hatten zuvor bereits zwei Chemotherapieregime erhalten; ein Überlebensvorteil bestand auch für diese Subgruppe [1].</p> <p>Im Therapiealgorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) werden Irinotecan oder ein Taxan, sofern nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet, als mögliche Therapieoption in der dritten Therapielinie benannt [2]. Dies bekräftigt die vorliegende Argumentation.</p> <p>Auch vom G-BA selbst kam mit dem Beschluss am 17. März 2023 ein positives Signal, der die Verordnung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie im Off-Label-Use beim Magenkarzinom ermöglicht, nachdem vorher die Expertengruppe Off-Label zu dem Schluss kam, dass sich vor allem für Docetaxel und Irinotecan eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer aktiven Symptomkontrolle zeige. Auch für Paclitaxel, wo ein randomisierter Vergleich zur aktiven Symptomkontrolle fehle, würden sich in den Studien in denen entweder Docetaxel oder Paclitaxel als Standardtherapie eingesetzt wurden vergleichbare Effektivitätsdaten zeigen [3].</p>	<p>fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, unterschieden.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen.</p> <p>Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus und Leitlinienempfehlung der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.</p> <p>Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zVT für Patient:innen ab der Drittlinientherapie beim HER2+ metastasierten Magenkarzinom ist vom G-BA als eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, die neben Trifluridin/Tipiracil zusätzlich auch Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als Therapieoptionen beinhaltet, zu bestimmen.</p>	<p>Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Erwachsene mit einem Magenkarzinom mit hochfrequenter MikrosatellitenInstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie steht die noch recht neue Behandlungsoption Pembrolizumab zur Verfügung. Der Wirkstoff wurde am 25. April 2022 zugelassen. Laut Leitlinie kann bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nach Ausschöpfung anderer zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden, allerdings ist der Stellenwert laut Leitlinie bei unselektionierten Erwachsenen unklar. In der Nutzenbewertung wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem Monotherapien mit den Wirkstoffen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln festzustellen.</p> <p>Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan (als Monotherapie) sind nicht für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA daher Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapien, einschließlich Trastuzumab, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, kann die neue Behandlungsoption Pembrolizumab laut Zulassung in Betracht gezogen werden. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien kein Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(13):1513-8
2. Lordick F, Al-Batran SE, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, Faber G, et al. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom, Stand: Mai. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 17.05.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9346/2023-03-16_AM-RL-VI_Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.05.2023].

5.6 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) Magenkarzinom
Stellungnahme von	<i>AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie</i> <i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Magenkarzinoms. T-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 vorherige Therapie</td> <td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Docetaxel • Paclitaxel • Paclitaxel + Ramucirumab </td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>≥2 vorherige Therapien</td> <td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Trifluridin / Tipiracil </td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	1 vorherige Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Docetaxel • Paclitaxel • Paclitaxel + Ramucirumab 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	≥2 vorherige Therapien	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Trifluridin / Tipiracil 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppen	ZVT			pU		IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																						
1 vorherige Therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Docetaxel • Paclitaxel • Paclitaxel + Ramucirumab 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																						
≥2 vorherige Therapien	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Trifluridin / Tipiracil 	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen.• Kritisch in diesem Verfahren ist die Definition der Anzahl vorheriger Therapien. Wir schlagen vor, die numerische Aufzählung von Vortherapien durch inhaltliche Vorgaben zu ersetzen und empfehlen den Einsatz von T-DXd bei Progress/Refraktärität nach Vortherapie mit Fluoropyrimidin, Platinderivat <u>und</u> Trastuzumab.• Gleichzeitig empfehlen wir die Bestätigung der HER2-Positivität vor Einsatz von T-DXd.• Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 und der einarmigen Phase-II-Studie DESTINY-Gastric02.• In DESTINY-Gastric01 führte T-DXd gegenüber einer Monochemotherapie zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. In DESTINY-Gastric02 führte T-DXd zu exakt denselben Ergebnissen.• Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd in DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität sowie Nausea und Emesis. Besonders zu beachten ist das Auftreten von einer potentiell fulminant verlaufenden, interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält T-DXd den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>T-DXd ist eine wertvolle, neue Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Vortherapie mit Platinderivat, Fluoropyrimidin und Trastuzumab.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.</p> <p>In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2-Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] HER2/CEP17 Ratio ≥ 2.0. Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [4, 5]. Trastuzumab soll zur Chemotherapie bei Pat. mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [1-3]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrate und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie versus Chemotherapie alleine zeigte [6].</p> <p>Abbildung 2 zeigt den Algorithmus für die Zweitlinientherapie für Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, Abbildung 3 für die Drittlinientherapie. Diese Algorithmen stellen eine Orientierungshilfe dar. In der Praxis ist eine einfache Zuordnung zur Zweitlinien oder Drittlinientherapie in Anbetracht einer stattgefundenen perioperativen Therapie oft schwierig. Die Wahl der patientenindividuellen Folgetherapie richtet sich unter anderem nach Remissionsdruck, Ansprechdauer auf die vorangegangene Therapie, verbliebener Toxizität (Polyneuropathie) und Allgemeinzustand.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]</p> <pre>graph TD; A[Fortgeschrittenes Magenkarzinom] --> B[Zweitlinientherapie]; B --> C[HER2-positive Biopsie nach Trastuzumab-Vorbehandlung]; B --> D[Keine Kontraindikationen]; B --> E[Kontraindikationen gegen Chemotherapie]; B --> F[Kontraindikationen gegen anti-angiogene Therapie]; B --> G[MSI-H]; C --> H[Trastuzumab Deruxtecan]; D --> I[Ramucirumab-Paclitaxel]; E --> J[Ramucirumab Monotherapie]; F --> K[Taxan oder Irinotecan]; G --> L[Pembrolizumab];</pre> <p><i>Legende: ¹ Da viele Tumoren ihre HER2-Überexpression nach Trastuzumab-Versagen verlieren, ist eine erneute Überprüfung des aktuellen HER2-Status anhand einer frischen Biopsie vor T-DXd-Therapie in der Zweitlinie zu empfehlen</i></p> <p>Abbildung 2: Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="174 379 1366 925" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Fortgeschrittenes Magenkarzinom] --> B[Drittlinientherapie] B --> C[HER2-positiv und frühere Trastuzumab-Therapie und kein Trastuzumab-Deruxtecan in zweiter Linie] B --> D[Chemotherapie] B --> E[Personalisierte Therapieempfehlung aus molekularem Tumorboard entsprechend ESCAT Level I oder II] C --> F[Trastuzumab-Deruxtecan] D --> G[Orale Therapie möglich] D --> H[i.v. Therapie bevorzugt] G --> I[Trifluridin-Tipiracil] H --> J[Taxan oder Irinotecan] </pre> </div> <p data-bbox="161 954 1317 1005"><i>Legende: Gemäß der Destiny Gastric 01-Studie ist bei T-DXd-Therapie in der Drittlinie eine erneute Überprüfung des HER2-Status nicht zwingend notwendig</i></p> <p data-bbox="161 1077 1377 1257">T-DXd gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Die Spezifität dieser Substanzklasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. T-DXd besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und zytotoxischen Wirkstoff Deruxtecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor. Daten aus Studien zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mindestens 1 Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Therapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach systemischer Vortherapie								
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	
DESTINY-Gastric01 [7], Dossier	fortgeschritten, ≥ 2 Vortherapien Japan / Korea	Irinotecan oder Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	188	12,5 vs 42,0 ⁶ p = 0,0001	3,5 vs 5,6 0,47 ⁷ p = 0,0003	8,9 vs 12,5 0,60 p = 0,0051	
DESTINY-Gastric02 [8]	fortgeschritten, ≥ 1 Vortherapie US / EU		Trastuzumab Deruxtecan	79	41,8	5,6	12,8	
¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von T-DXd</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Dies umfasst</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach einer systemischen Vortherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Irinotecan ○ Docetaxel ○ Paclitaxel ○ Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. • nach ≥ 2 systemischen Vortherapien <ul style="list-style-type: none"> ○ Trifluridin/Tipiracil 	<p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: [...]</p> <p>Insgesamt ist festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit einem Trastuzumab-basiertem Therapieregime die Evidenz limitiert ist. Zum derzeitigen Stand liegen für die zweite oder nachfolgende Therapielinien keine spezifischen HER2-gerichteten Therapieempfehlungen vor.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Hinweise ableiten, dass bei HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig vom HER2-Status</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet adressiert mehrere Therapielinien. Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorhergehende Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben und für Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei vorhergehende Therapieschemata einschließlich Trastuzumab erhalten haben, kommen gemäß vorliegender Evidenz verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumabbasierten Erstlinientherapie und b) Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, unterschieden.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen.</p> <p>Hierfür kommen gemäß Zulassungsstatus und Leitlinienempfehlung der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.</p> <p>Demgegenüber wurde mit Beschluss vom 20. Oktober 2016 für Ramucirumab als Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>festgestellt. Ramucirumab als Monotherapie wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Erwachsene mit einem Magenkarzinom mit hochfrequenter MikrosatellitenInstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie steht die noch recht neue Behandlungsoption Pembrolizumab zur Verfügung. Der Wirkstoff wurde am 25. April 2022 zugelassen. Laut Leitlinie kann bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nach Ausschöpfung anderer zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden, allerdings ist der Stellenwert laut Leitlinie bei unselektionierten Erwachsenen unklar. In der Nutzenbewertung wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer vorherigen Therapie ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien werden für die vorliegende Behandlungssituation zudem Monotherapien mit den Wirkstoffen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln festzustellen.</p> <p>Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan (als Monotherapie) sind nicht für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des Ösophagus mit Progress nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie zugelassen, können jedoch als „Off-Label-Use“ verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>In der Gesamtschau hat der G-BA daher Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Laut aktuellen Leitlinien und Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird für die vorliegende Behandlungssituation nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, einschließlich Trastuzumab, eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil empfohlen.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist bei Patientinnen und Patienten zugelassen, welche bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 2.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>April 2020 vom G-BA für Trifluridin/Tipiracil ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, kann die neue Behandlungsoption Pembrolizumab laut Zulassung in Betracht gezogen werden. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab wurde bei Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens zwei vorherigen Therapien kein Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023). Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01, in die Pat. nach mindestens 2 Vortherapien einschl. Trastuzumab eingeschlossen wurden. Sie rekrutierte in Japan und Korea. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Trastuzumab-Deruxtecan-Arms. Die Aufteilung der Vergleichstherapie bei den 62 Pat. war:</p> <p style="padding-left: 40px;">Irinotecan n = 55</p> <p style="padding-left: 40px;">Paclitacel n = 7</p> <p>Datenschnitt war der 3. Juni 2020.</p> <p>Ebenfalls liegen aktuell die Daten der nicht-randomisierten Phase-II-Studie DESTINY-Gastric02 vor, die vor allem die kaukasische Bevölkerung in den USA und der EU rekrutierte [8]. Datenschnitt war der 8. November 2021. Hier wurden Pat. nach mindestens einer systemischen Vortherapie aufgenommen, darunter Trastuzumab, bei denen eine zentrale Bestätigung der HER2-Positivität vor Einsatz von T-DXd vorlag,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Magenkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von DESTINY-Gastric01 und 02. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in DESTINY-Gastric01 durch T-DXd</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber einer Monochemotherapie signifikant verlängert mit einer Hazard Ratio von 0,60, die mediane Überlebenszeit war 3,6 Monate länger (8,9 im Kontrollarm vs. 12,5 Monate mit T-DXd).</p> <p>Die mediane Gesamtüberlebenszeit war in DESTINY-Gastric02 mit 12,8 Monaten fast identisch.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der beiden DESTINY-Gastric-Studien. In DESTINY-Gastric01 wurde die bestätigte Ansprechrate von 12,5% im Kontrollarm auf 42,0% im Trastuzumab-Deruxtecán-Arm verbessert. In DESTINY-Gastric02 lag die Ansprechrate bei 41,8%.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Endpunkt der DESTINY-Gastric-Studien. Hier führte Trastuzumab Deruxtecán zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,47 und einer medianen Verlängerung um 2,1 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben war in den beiden Studien mit 5,6 Monaten identisch.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden in DESTINY-Gastric01 mittels der validierten Fragebögen FACT-Ga und EQ-5D-5L VAS erhoben. Hierbei zeigten sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aller Subdomänen des FACT-Ga keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>In DESTINY-Gastric02 wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mit denselben Instrumenten erfasst, sind aber aufgrund des Studiendesigns nur im intraindividuellen Vergleich gegenüber Baseline auswertbar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lag in DESTINY-Gastric01 mit 85,6 vs 56,5% höher für T-DXd als für den Vergleichsarm. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																					
	<p>Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 20% of the Patients Treated with Trastuzumab Deruxtecan.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Preferred Term</th> <th colspan="3">Trastuzumab Deruxtecan (N=125)</th> <th colspan="2">Physician's Choice of Chemotherapy</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="5" style="text-align: center;"><i>number of patients (percent)</i></td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>79 (63)</td> <td>6 (5)</td> <td>0</td> <td>29 (47)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>Neutrophil count decreased†</td> <td>79 (63)</td> <td>48 (38)</td> <td>16 (13)</td> <td>22 (35)</td> <td>10 (16)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>75 (60)</td> <td>21 (17)</td> <td>0</td> <td>28 (45)</td> <td>8 (13)</td> </tr> <tr> <td>Anemia‡</td> <td>72 (58)</td> <td>47 (38)</td> <td>0</td> <td>19 (31)</td> <td>13 (21)</td> </tr> <tr> <td>Platelet count decreased§</td> <td>49 (39)</td> <td>12 (10)</td> <td>2 (2)</td> <td>4 (6)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>White-cell count decreased¶</td> <td>47 (38)</td> <td>26 (21)</td> <td>0</td> <td>22 (35)</td> <td>5 (8)</td> </tr> <tr> <td>Malaise</td> <td>43 (34)</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> <td>10 (16)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>40 (32)</td> <td>3 (2)</td> <td>0</td> <td>20 (32)</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>33 (26)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5 (8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>30 (24)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>14 (23)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>30 (24)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10 (16)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>28 (22)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>9 (15)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>27 (22)</td> <td>9 (7)</td> <td>0</td> <td>15 (24)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Lymphocyte count decreased </td> <td>27 (22)</td> <td>8 (6)</td> <td>6 (5)</td> <td>2 (3)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Preferred Term	Trastuzumab Deruxtecan (N=125)			Physician's Choice of Chemotherapy		Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3		<i>number of patients (percent)</i>					Nausea	79 (63)	6 (5)	0	29 (47)	1 (2)	Neutrophil count decreased†	79 (63)	48 (38)	16 (13)	22 (35)	10 (16)	Decreased appetite	75 (60)	21 (17)	0	28 (45)	8 (13)	Anemia‡	72 (58)	47 (38)	0	19 (31)	13 (21)	Platelet count decreased§	49 (39)	12 (10)	2 (2)	4 (6)	1 (2)	White-cell count decreased¶	47 (38)	26 (21)	0	22 (35)	5 (8)	Malaise	43 (34)	1 (1)	0	10 (16)	0	Diarrhea	40 (32)	3 (2)	0	20 (32)	1 (2)	Vomiting	33 (26)	0	0	5 (8)	0	Constipation	30 (24)	0	0	14 (23)	0	Pyrexia	30 (24)	0	0	10 (16)	0	Alopecia	28 (22)	0	0	9 (15)	0	Fatigue	27 (22)	9 (7)	0	15 (24)	2 (3)	Lymphocyte count decreased	27 (22)	8 (6)	6 (5)	2 (3)	0	
Preferred Term	Trastuzumab Deruxtecan (N=125)			Physician's Choice of Chemotherapy																																																																																																			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3																																																																																																		
	<i>number of patients (percent)</i>																																																																																																						
Nausea	79 (63)	6 (5)	0	29 (47)	1 (2)																																																																																																		
Neutrophil count decreased†	79 (63)	48 (38)	16 (13)	22 (35)	10 (16)																																																																																																		
Decreased appetite	75 (60)	21 (17)	0	28 (45)	8 (13)																																																																																																		
Anemia‡	72 (58)	47 (38)	0	19 (31)	13 (21)																																																																																																		
Platelet count decreased§	49 (39)	12 (10)	2 (2)	4 (6)	1 (2)																																																																																																		
White-cell count decreased¶	47 (38)	26 (21)	0	22 (35)	5 (8)																																																																																																		
Malaise	43 (34)	1 (1)	0	10 (16)	0																																																																																																		
Diarrhea	40 (32)	3 (2)	0	20 (32)	1 (2)																																																																																																		
Vomiting	33 (26)	0	0	5 (8)	0																																																																																																		
Constipation	30 (24)	0	0	14 (23)	0																																																																																																		
Pyrexia	30 (24)	0	0	10 (16)	0																																																																																																		
Alopecia	28 (22)	0	0	9 (15)	0																																																																																																		
Fatigue	27 (22)	9 (7)	0	15 (24)	2 (3)																																																																																																		
Lymphocyte count decreased	27 (22)	8 (6)	6 (5)	2 (3)	0																																																																																																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG befasst sich vor allem mit der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende Aus- und Bewertung der Daten des Dossiers erfolgt nicht.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von T-DXd anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan: 4</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Daten des Dossiers auf der Basis von DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 zeigen eine hohe Wirksamkeit der Monotherapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur Kurzfassung der Bewertung:</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und des gaströsophagealen Übergangs, bei denen die Bestätigung der HER2-Positivität vorlag. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>HER-2-Positivität</u></p> <p>Unter einer systemischen Therapie mit Trastuzumab kommt es beim Adenokarzinom des Magens bei bis zu 30% der Pat. zu einem Verlust der HER-2-Überexpression [10]. Entsprechend wird zu Recht empfohlen, den HER2-Status vor Therapie mit T-DXd zu überprüfen.</p> <p><u>T-DXd nach >1 Vortherapie</u></p> <p>Die randomisierte Studie DESTINY-Gastric01 wurde ausschließlich in Japan und Korea durchgeführt. Es ist nicht völlig ausgeschlossen, dass die Ethnie einen Einfluss auf Behandlungsergebnisse nimmt. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren ≥ 2 Vortherapien. Deshalb sind die Daten der Studie DESTINY-Gastric02, die ausschließlich in einer nicht-asiatischen Patientenpopulation (US und EU) gewonnen wurden, von hoher Relevanz für die Übertragbarkeit auf den deutschen/europäischen Versorgungskontext. Diese ist gegeben.</p> <p>Schwieriger ist die Frage nach der Definition der „Therapielinien“. Wir kommen zunehmend von der Terminologie „Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie“ weg, statt dessen definieren wir Refraktärität nach der Art der Vortherapie. Standard bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen HER2+ Adenokarzinoms des Magens ist eine Kombination aus</p>	<p>Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan. Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen. Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben“. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoropyrimidin - Platinderivat - Trastuzumab. <p>Aktuell empfehlen wir bei Progress oder Refraktärität nach dieser Dreifachkombination den Einsatz von T-DXd [2]. Das entspricht auch der EU-Zulassung. Daten einer randomisierten Studie im europäischen Versorgungskontext liegen allerdings noch nicht vor.</p> <p><u>T-DXd nach >2 Vortherapien</u></p> <p>Hier treffen dieselben Überlegungen wie im vorangehenden Kapitel zu. Daten zum direkten Vergleich von T-DXd mit Trifluridin/Tipiracil liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich ist die mediane Überlebensdauer unter T-DXd mit 12-13 Monaten klinisch bedeutsam mehr als doppelt so lang wie unter Trifluridin/Tipiracil mit 5-6 Monaten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den bisherigen Erfahrungen beim HER2+ und beim HER2-low Mammakarzinom. Die Nebenwirkungen werden vor allem durch den Topoisomerase-Inhibitoren verursacht, im Vordergrund steht die Neutropenie sowie Übelkeit und Erbrechen. Auch in dieser Indikation ist die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung zu beachten, was frühzeitig erkannt und behandelt werden kann.</p>	<p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ); nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab</u></p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde eine zusammenfassende Betrachtung der beiden Patientengruppen vorgenommen und hierfür die Studien DESTINY-Gastric01, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Irinotecan und Paclitaxel verglichen wurde und die 1-armige Studie DESTINY-Gastric02 herangezogen. Das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen wurde als nicht sachgerecht erachtet und die vorliegende Bewertung separat für die Patientengruppen a) und b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>T-DXd ist eine wertvolle, neue Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Vortherapie mit Platinderivat, Fluorpyrimidin und Trastuzumab.</p>	<p>Patientengruppe a) Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Docetaxel oder Irinotecan oder Paclitaxel oder Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel bestimmt. Die Studie DESTINY-Gastric01 umfasst Patientinnen und Patienten mit Progression während oder nach mindestens zwei vorhergehenden Therapieschemata einschließlich Trastuzumab (in der Drittlinientherapie). Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b) Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Trifluridin/Tipiracil bestimmt. Die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 sind für die Bewertung des</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für die Drittlinientherapie benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil nicht umgesetzt ist. Die Studie DESTINY-Gastric02 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beide Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, nachzuweisen. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, August 2019.
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-009OL.html>
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2023.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI:
[10.1016/j.annonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004)
4. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M et al. : HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. J Cancer Res Clin Oncol 143:835-841, 2017. DOI:
[10.1007/s00432-017-2374-x](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2374-x)

5. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. J Clin Oncol 39:1468-1478, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.02761](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02761)
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376:687-697, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
7. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020;382:2419-2430. DOI: [10.1056/NEJMoa2004413](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413)
8. Ku GY, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol 2022;33 (suppl7): S555-S580. DOI: 10.1016/annonc/annonc1065; [ESMO Congress | OncologyPRO](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). J Clin Oncol 2020;38:1919-1927. DOI:[10.1200/JCO.19.03077](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Trastuzumab-Deruxtecan (D-901)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. Juni 2023

von 10:00 Uhr bis 10:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Fischer

Frau Dr. Fasan

Herr Dr. Ratsch

Frau Dr. Dettmar

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Lordick

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Knox

Frau Dr. Rupp

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Griß

Frau Seypt

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes-Tilz

Frau Wißbrock

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind exakt bei 10 Uhr und damit voll im Plan. Ich begrüße Sie zur Anhörung zum neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan, nämlich jetzt Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Daiichi Sankyo Deutschland, und zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb und MSD Sharp & Dohme, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi sind Frau Fischer, Frau Dr. Fasan, Herr Dr. Ratsch und Frau Dr. Dettmar anwesend. Für die DGHO sehe ich Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Professor Dr. Stahl. Ist Herr Professor Dr. Arnold für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie anwesend? – Den habe ich noch nicht gesehen; da mache ich mal ein Fragezeichen. Herrn Professor Dr. Lordick, ebenfalls für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, habe ich aber gesehen. Für Bristol-Myers Squibb sind Frau Dr. Knox und Frau Dr. Rupp, für MSD Frau Dr. Griß und Frau Seypt und für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Wißbrock anwesend. Dann ist noch Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend.

Dann würde ich jetzt gern dem pU die Möglichkeit geben, in das neue Anwendungsgebiet und die Dossierbewertung einzuführen. Danach würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde machen. – Wer macht das für Daiichi?

Frau Fischer (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich übernehme die ersten Worte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Fischer.

Frau Fischer (Daiichi Sankyo Deutschland): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen.

Gerne möchte ich Ihnen zu Beginn kurz unser Team vorstellen. Mit mir zusammen in einem Raum sind Dr. Annette Fasan, die als Market-Access-Managerin das Dossier verantwortet, weiterhin Dr. Kirsten Dettmar, die den Bereich „Medizin/Onkologie“ leitet, und natürlich auch Dr. Boris Ratsch, der den Bereich „Market Access/Onkologie“ leitet. Mein Name ist Tina Fischer; ich leite den Bereich „Health Technology Assessment/Onkologie“ bei Daiichi Sankyo.

Wir haben am heutigen Tag direkt hintereinander zwei Anhörungen zu sehr unterschiedlichen onkologischen Indikationen und Trastuzumab-Deruxtecan, welches jetzt seit etwas mehr als einem Jahr in Deutschland verfügbar ist. In dieser Runde möchten wir mit Ihnen nur die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, diskutieren.

Zunächst etwas zum Krankheitsbild. Die durchschnittliche Lebenserwartung in fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms beträgt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur noch etwa ein Jahr. Bei der Erkrankung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms

des Magens beziehungsweise des gastroösophagealen Übergangs handelt es sich dementsprechend um eine schnell tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Die Patienten werden durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt.

Für das HER2-positive Magenkarzinom steht bisher mit Trastuzumab nur für die Erstlinie eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Alle früheren Versuche, zielgerichtete HER2-Therapien nach Versagen von Trastuzumab zu entwickeln, sind gescheitert. Daher musste bislang bei einem Rezidiv oder Refraktärität nach einer Trastuzumab-basierten Therapie auf nicht zielgerichtete Therapieoptionen zurückgegriffen werden. Den Behandlungsstandard und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Fall eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel und Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel dar. Neben den bis dato nicht genutzten Therapien kommt das zugelassene Trifluridin/Tipiracil zusätzlich ab der dritten Therapielinie in Betracht. Um dieser Versorgungsrealität jedoch Rechnung zu tragen, bedarf es einer Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet.

Die dargelegte Behandlungssituation mit den limitierten Optionen hat deutlich gemacht, dass ein erheblicher Bedarf an HER2-gerichteten Therapiemöglichkeiten für die Patienten vorliegt. Mit Trastuzumab-Deruxtecan steht nun glücklicherweise erstmals seit der Einführung von Trastuzumab vor mehr als zehn Jahren eine klinisch wirksame und verträgliche HER2-gerichtete Therapie für die betroffenen Patienten zur Verfügung. Die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan im fortgeschrittenen HER2-positiven Magenkarzinom erfolgte Ende 2022 auf der Grundlage der beiden Phase-II-Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02. Die Kombination aus einem monoklonalen HER2-Antikörper mit einem potenten Payload über einen tumorspezifischen spaltbaren Linker stellt ein klinisch hochwirksames Therapiekonzept dar. Besonders bemerkenswert für das vorliegende Anwendungsgebiet ist der Bystander-Antitumoreffekt, durch den neben HER2-positiven Tumorzellen auch benachbarte Tumorzellen mit niedriger oder fehlender HER2-Expression eliminiert werden. Dadurch wird die ausgeprägte inter- und intratumorale Heterogenität der Tumorzellen und die teilweise niedrige HER2-Expression des HER2-positiven Magenkarzinoms überwunden.

Im Gegensatz zum IQWiG sehen wir einen beträchtlichen Stellenwert von Trastuzumab-Deruxtecan für die Patienten. Unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und der sehr limitierten Therapieoptionen sind die Ergebnisse der beiden Studien aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 sind in unserem Dossier detailliert aufgeführt. Am bedeutsamsten ist die bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten zu bewerten. In der DESTINY-Gastric01 wurde gezeigt, dass die mediane Überlebenszeit unter Trastuzumab-Deruxtecan mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,60 um 3,6 Monate länger im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ist und somit 12,5 Monate beträgt. Zudem bewirkt Trastuzumab-Deruxtecan eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und ein deutlich verbessertes Tumorsprechen, was für die Patienten mit einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen des fortgeschrittenen Magenkarzinoms einhergeht. Vergleichbar hohe Überlebensdauern und Ansprechraten wurden bisher mit keiner anderen Therapie nach einer Trastuzumab-Vorbehandlung berichtet. Das Sicherheitsprofil ist gut handhabbar; der Gesundheitszustand und die Lebensqualität werden nicht negativ beeinflusst. Die Auswertungen der Studie DESTINY-Gastric02 sind konsistent und komplementieren die bisher nicht erreichten Ergebnisse der DESTINY-Gastric01.

Ich darf zusammenfassen: Nach jahrelangem Stillstand gibt es nun endlich einen bedeutsamen Fortschritt für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Mit dem herausragenden Wirkmechanismus, insbesondere mit dem Bystander-Antitumoreffekt, wurden in den aussagekräftigen Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02

beträchtliche Vorteile unter anderem durch die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 3,6 Monate auf 12,5 Monate mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,6 gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erreicht. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbarem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Fischer! – Meine erste Frage an die Kliniker schließt an das an, was Sie bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesagt haben. Wir haben ja gesehen, dass in der DESTINY-Gastric01 Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien eingeschlossen wurden und im Kontrollarm der Studie die Patientinnen und Patienten eine Chemo bestehend entweder aus Irinotecan oder Paclitaxel erhalten haben. Diese Therapieoptionen entsprechen nicht der von uns vorgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil wir davon ausgehen, dass die beiden Wirkstoffklassen früher, das heißt im Anschluss an die vorhergehende Erstlinientherapie, eingesetzt werden.

Da bräuchten wir ein paar Hinweise von Ihnen als klinischen Praktikern: Wie sehen Sie den Stellenwert von Irinotecan oder Paclitaxel in späteren Therapielinien bzw. nach mindestens zwei Vortherapien? Ist das da eigentlich noch ein vernünftiger und in der Versorgungspraxis relevanter Komparator, der eingesetzt wird, oder wie würden Sie das beurteilen, jetzt bezogen auf die von uns festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie? Das ist ja auch bezogen auf die Verwertbarkeit der vorgelegten Studien die entscheidende Frage. – Ich sehe Herrn Professor Lordick, der sich gemeldet hat. Bitte schön, Herr Prof. Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich möchte den Anfang machen, weil ich als Erstautor ja auch verantwortlich für die Onkopedia-Guidelines und auch für die europäischen Leitlinien bin.

Ich sehe die Vergleichstherapien, die dort in der DESTINY-Gastric01-Studie gewählt wurden, schon als sehr realistisch an. Das ist das, was Kliniker in der Realität tun. Wir haben mit Paclitaxel einen in Deutschland auch verfügbaren, zugelassenen Wirkstoff, der sehr häufig in der zweiten Linie eingesetzt wird, aber nicht immer. Wir haben mit Irinotecan einen im Prinzip in der Europäischen Union für das Magenkarzinom so nicht zugelassenen, aber häufig, sogar sehr häufig verwendeten Wirkstoff, der dann entsprechend oftmals in einer dritten oder vierten Linie zur Anwendung kommt. Das sind genau die Substanzen, die eine Rolle spielen. Ich würde vielleicht das, was Frau Fischer gesagt hat, unterstreichen; das sind, denke ich, alles sehr korrekte Ausführungen gewesen.

Ein echtes Problem, das wir haben, ist, dass Patienten eben wirklich sehr früh versterben und es oft überhaupt nicht der Realität entspricht, dass eine zweite, dritte oder gar eine vierte Linie dann überhaupt noch zum Einsatz kommt. Wir wählen die Therapien, die wir zum Einsatz bringen, entsprechend den Möglichkeiten aus, also danach, in welchem Zustand Patienten sind und welche Vortherapien sie hatten. Manche Patienten hatten zum Beispiel in einer perioperativen Situation, die nicht zu diesen Linien dazuzählt, schon eine Menge Medikamente; dazu zählen Taxane. Wir schauen also auch darauf: Was können Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen, die sie vielleicht schon erlitten haben, noch vertragen?

Insofern sehen Sie bitte dieses Armamentarium, das wir für Magenkarzinome verwenden, wirklich als eine Art Werkzeugkasten an, als eine Apotheke, die wir haben. Wir haben schon typische Vorgehensweisen, sehen aber häufig auch im Wechsel von der ersten zur zweiten, von der zweiten zur dritten Linie dann einfach auch: Was passt in der individuellen Situation des Patienten am besten?

Aber ich bestätige noch einmal: Irinotecan und Paclitaxel sind ganz bestimmt für uns sehr, sehr häufig im Gebrauch befindliche Medikamente in einer zweiten oder einer dritten Behandlungslinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur ergänzen, und ich kann direkt auch noch ergänzen, dass wir unsere Meinung nicht geändert haben. Wir haben ja hier auch schon mit Ihnen über Irinotecan in vorherigen Therapien geredet und darauf hingewiesen, dass es trotz fehlender Zulassung eines der wichtigen Bausteine ist, die regelhaft in der Versorgung eingesetzt werden, weil es gut handhabbar und aus anderen Erkrankungsindikationen gut bekannt ist.

Die Diskussion ging bei uns gar nicht so sehr alleine in die Richtung, ob die Vergleichstherapie korrekt ist, sondern eine der kritischen Fragen war eher, ob die ausschließlich in Japan durchgeführte Zulassungsstudie in allen Aspekten auf das europäische, kaukasische Patientenkollektiv übertragen werden konnte. Deswegen sind wir für das etwas ungewöhnliche Vorgehen ganz dankbar, dass es zusätzlich eine Phase-II-Studie gab, die auch in einem Kollektiv in der EU durchgeführt wurde. Wenn Sie die Daten sehen, erkennen Sie, dass es dabei exakt dieselben Ergebnisse gab wie in der Zulassungsstudie im Arm für das Trastuzumab-Deruxtecan.

Noch ein Punkt, der für uns wichtig wäre – den hätte auch Herr Lordick machen dürfen, weil er das sehr konstruktiv in die Leitlinie eingebracht hatte –: Eine der kritischen Fragen beim Indikationsgebiet ist, ob die HER2-Positivität noch besteht. Das ist für uns ein ganz wichtiger Punkt, da sich herausgestellt hat, dass ein Teil der Patienten diese hohe HER2-Expression verliert. Deswegen haben wir in die Leitlinie im Wesentlichen reingeschrieben, dass es vor einem Einsatz eine erneute Diagnostik geben sollte, um sicher zu sein, dass die Sensitivität gegenüber diesem Präparat überhaupt noch besteht.

Das heißt, wir sehen das sehr differenziert. Zu dem, was Sie fragten: Ja, die Vergleichstherapie ist korrekt. Aber wir würden da eine erneute Diagnostik vorschlagen und dann dieses Präparat einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Pitura von der KBV. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage schließt sich an die Eingangsfrage an, und zwar wollten wir mit den Klinikern auch gerne über den Stellenwert der zugelassenen und nicht zugelassenen Wirkstoffe in der zVT sprechen. Für dieses Anwendungsgebiet wird ja infolge des BSG-Urteils eine Überarbeitung der zVT notwendig sein. Wir haben hier als zVT Therapien festgelegt, die nicht für die Indikation zugelassen sind: Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel. Meine Frage wäre, wie der Stellenwert der zugelassenen Therapien, also Ramucirumab und die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel, in der klinischen Praxis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Professor Stahl.

Herr Prof. Stahl (DGHO): Das ist eine Kombination, die für uns der Standard in der zweiten Linie ist. Wenn wir also wirklich über die dritte und fortgeschrittene Linie reden, dann reden wir über Patienten, die in der Regel Ramucirumab und, meistens eben in der Kombination, auch Paclitaxel gehabt haben. Da müssten wir dann eher über das weitere zugelassene Medikament Trifluridin/Tipiracil, also das Lonsurf, sprechen. – Aber ansonsten gilt das, was meine Kollegen ja schon vorher gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Stahl. – Frau Pitura, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ich hätte noch eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Pitura: Und zwar haben wir jetzt gerade schon über die Äußerung in der Stellungnahme gesprochen. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass Sie mit der zVT einverstanden sind, Sie aber zunehmend von der Terminologie der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie weggehen. Stattdessen definieren Sie Refraktärität nach Art der Vortherapie. Da wollte ich um Erläuterung bitten: Bewerten Sie das so, dass die Patienten in diesen zwei Gruppen, die in der

zVT festgelegt wurden, also nach der Zweittherapie und nach der Dritttherapie, grundsätzlich anders sind? Unterscheiden sich diese Patienten grundsätzlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind so grundsätzliche Fragen. Wir, Herr Lordick und ich, sind ja gerade – bei uns ist es kurz nach 3 Uhr morgens – auf dem ASCO Meeting in Chicago. Die große Diskussion, die wir derzeit haben, ist, ob bei Tumoren, die eine schlechte Prognose haben und lokal fortgeschritten sind, vor der Operation zum Beispiel eine Chemotherapie stattfindet. Wir diskutieren das nicht allein beim Magenkarzinom, sondern auch in anderen Indikationen. Da löst sich dann dieses Thema „Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie“ auf.

Bisher war es so: Die Erstlinientherapie ist die Therapie im ersten metastasierten Stadium. Es ist aber wichtig, ob jemand dasselbe schon vor der Therapie bekommen hat und möglicherweise darunter auch Progress hatte. Das gilt formal nicht als Erstlinie, sondern das gilt als präoperative Therapie. Deswegen ist es für uns ganz wichtig, wenn wir den individuellen Patienten anschauen, zu wissen: Was hat er vorher bekommen? Worauf ist er resistent, und was kann man ihm dann sozusagen nicht mehr geben, weil von vornherein klar ist, dass es nicht wirkt? – Deswegen hatten wir das hier in die Diskussion eingebracht.

Ja, wir wissen, dass formal diese Einteilung weiter gilt. Wir wissen für uns aber auch, dass in der Situation, wo wir den Patienten sehen und gucken müssen, worauf er nicht mehr anspricht und was wir nicht mehr geben können, dieses ganz fixe Schema „Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie“ nicht mehr passt. Deswegen haben wir so sauber aufgeführt, was vorher gegeben worden sein muss, damit wir in der Situation am Ende zum Beispiel entscheiden können, ob dann das Trastuzumab-Deruxtecan für den Patienten geeignet ist. – Ist das zu theoretisch? Sie dürfen nachfragen. Ich hoffe, es ist klar, was wir damit meinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme noch einmal Herrn Lordick dran, und dann gehe ich zurück zu Frau Pitura. – Bitte schön, Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Herr Wörmann hat es schon so erklärt, dass ich gar nicht viel Weiteres hinzufügen kann. Ich möchte das auch noch einmal betonen: Sehr viele Patienten, die in Deutschland behandelt werden, haben, wenn sie in eine sogenannte zweite Linie kommen, davor schon zwei Chemotherapien gehabt: Eine wurde als perioperative Therapie um die Operation herum durchgeführt. Dann kommt es zu einem Rezidiv. Dann starten wir eine erste Linie. Dann starten wir eine zweite Linie, wenn es dazu kommt und diese erste Linie nicht mehr wirkt. – Das zeigt schon, dass die Begriffsfindung im Einzelfall sehr schwierig sein kann. Eine zweite Linie kann bereits die dritte unterschiedliche Therapie sein, die ein Patient bekommen hat.

Wir sehen auch – das ist zum einen die persönliche Erfahrung; das ist aber auch die Kenntnis der Studien –: Wenn Patienten fit genug sind, um überhaupt noch eine Linie, eine Therapie in einer solchen refraktären Situation zu bekommen, dann unterscheiden sich die Ansprechraten und die Überlebensdauern formal gar nicht so sehr danach, ob das in einer zweiten oder in einer dritten Linie gegeben wird. Entscheidend ist, dass Patienten überhaupt fit genug sind, um eine solche Linie noch zu bekommen. Das ist gar nicht so häufig der Fall. Auch darüber muss man sich bewusst sein: dass das nur ein gewisser, eher kleinerer Anteil der Patienten ist. Und dann spielt nicht die ganz große Rolle, ob das eine zweite oder dritte Linie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch mal Ergänzungen, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unser Verständnis war allerdings für das Solistenurteil, dass, wenn der G-BA einen Off-Label-Use als akzeptiert empfiehlt, das dann sozusagen in die Regulation der zugelassenen Arzneimittel geht. Irinotecan haben Sie ja im Off-Label-Use zugelassen. Gilt das nach BSG-Urteil dann trotzdem als Off-Label? Mich wunderte gerade die Bemerkung von Frau Pitura.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wenn wir den Off-Label-Use offiziell unter Beteiligung der Expertengruppe Off-Label-Use legalisiert haben, gilt das Solistenurteil natürlich nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war im März. Das hatten wir in der Off-Label-Kommission so besprochen, und Sie hatten es, glaube ich, direkt übernommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dass wir es schon übernommen haben, das beschwöre ich jetzt nicht; aber das BSG spricht nur von dem nicht legalisierten Off-Label-Use.

Aber das macht uns ja hinreichend Probleme, und ich lasse mich nächste Woche in der Anhörung zum Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz und Versorgungsverbesserungsgesetz noch einmal fragen, ob das Probleme macht, um das dann positiv zu beantworten. Ich sage das nur – ich weiß nicht, ob auch Sie da dabei sind, Herr Wörmann. Denn wir sind ja jetzt in der Situation, dass wir teilweise zweckmäßige Vergleichstherapien festsetzen müssen, für die man sich schämen muss und die in der Nähe der Körperverletzung lägen, wenn sie denn in der praktischen ärztlichen Tätigkeit als Therapie angewandt würden. Aber das kennen wir ja: Juristisch richtig, aber in der Sache Schwachsinn.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin auch dabei. Und wenn ich es richtig sehe, haben Sie im März über den Off-Label-Use von Irinotecan entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Teupen schreibt gerade, es ist noch nicht in Kraft, liegt also da noch zur Prüfung. Das ist dann auf alle Fälle eine Situation, die man berücksichtigen muss. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Müller mit einer Nachfrage an Herrn Professor Stahl.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, auch für Ihre offenen Worte, Professor Hecken, zu der notwendigen zVT-Anpassung, die hier ja nur die Second Line betrifft. – Ich wollte auf das eingehen, was Professor Lordick hier ausgeführt hat. Er hat ja gesagt, es ist im Prinzip wichtig, was die Patienten für eine Vortherapie hatten und was sie überhaupt noch vertragen. Wir haben die Aufteilung ja gemacht, weil wir die Zulassung für Trifluridin/Tipiracil haben, aber eben erst in der Dritttlinie. Wir werden eine Anpassung nicht in der Dritttlinie – das ist kein Problem –, aber in der formalen Second Line vornehmen müssen. Bei Irinotecan ist die OLU-Bewertung formal noch nicht in Kraft; aber es ist davon auszugehen, dass es kommt. Docetaxel und Paclitaxel, also die Taxane, die Monotherapien, sind Off-Label. Und die Frage ist jetzt – Ramucirumab oder Ramucirumab und Paclitaxel sind ja die zugelassenen Optionen neben dem zugelassenen OLU von Irinotecan –: Bildet das in etwa – einfach dass wir das fürs Protokoll haben; denn wir werden reagieren müssen – in dieser Linie mit all ihren genannten Einschränkungen den Behandlungsstandard ab, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Bitte, Herr Lordick.

Herr Prof. Lordick (AIO): Ja, ich gehe gerne noch einmal darauf ein. – Wie wir das einschätzen, können Sie, glaube ich, sehr gut daran sehen, wie wir das auch in der jetzt angepassten Leitlinie der DGHO dargestellt haben. Ramucirumab/Paclitaxel ist tatsächlich die hauptsächlich empfohlene zweite Linie. Wir haben dort aber auch bestimmte Alternativen genannt. Es gibt Patienten, denen können Sie Ramucirumab nicht geben, weil Kontraindikationen vorliegen, die ich jetzt nicht ausführe; dann kommt nur eine Chemomonotherapie infrage. Diese kann dann Paclitaxel sein; sie kann auch Docetaxel sein, das sehr viele Patienten schon davor gehabt haben; sie kann aber auch Irinotecan sein. Und es gibt natürlich auch einzelne Patienten – es sind wirklich nicht viele –, die wir nicht als geeignet für eine Chemotherapie erachten. Da kann dann die anzuwendende, empfohlene Therapie Ramucirumab alleine sein. Und wir haben in diese Empfehlung jetzt neu die Option, Trastuzumab-Deruxtecan zur Anwendung zu bringen, hineingenommen, für die Patienten, bei

denen der erneut durchgeführte Test im Tumor ein weiterhin vorhandenes HER2-positives Signalergebnis bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Lordick. – Herr Professor Stahl, haben Sie noch eine Ergänzung dazu? Ich frage, weil Sie ja eben auch dazu ausgeführt hatten.

Herr Prof. Stahl (DGHO): Nur noch mal zur Konkretisierung: Paclitaxel/Ramucirumab ist der Standard; es sei denn, man kann eine von beiden Substanzen nicht geben. Was das Ramucirumab angeht, hat Professor Lordick gerade ausgeführt. Was das Paclitaxel angeht, ist es in der Regel die Nervenschädigung durch die vorher gegebenen Medikamente, insbesondere eben das Docetaxel und das Oxaliplatin, das die Patienten häufig vorher hatten. Dann kann man eben kein Paclitaxel und kein Docetaxel mehr geben. Und insofern hat man eben die Substanz zur Verfügung und muss sie dann dementsprechend einsetzen, so wie es Professor Lordick gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stahl. – Ich bekomme gerade die Info, dass auch Herr Arnold im Dunkeln in den USA sitzt und versucht, sich einzuwählen. Bei ihm klappt es nicht, aber er hat geschrieben. Das heißt also, er ist auch aufgestanden und scheitert an den Irrungen und Wirrungen der Technik. – Frau Dr. Fasan noch zu Frau Müller.

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich wollte nur die Aussage von Frau Müller kurz dahin gehend korrigieren, dass wir die zVT-Anpassung nicht in der zweiten, sondern in der dritten Linie sehen. Das wollte ich nur kurz für das Protokoll festhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Im Wesentlichen, ja. Ich habe bloß jetzt die Anmerkung von Daiichi Sankyo nicht verstanden, weil ich mich auf das BSG-Urteil bezogen habe – nicht darauf, dass Sie jetzt hier in der Drittlinie ebenfalls die für uns für die Second Line genannten Optionen sehen, sondern rein auf das BSG-Urteil.

Und es war für mich ein bisschen widersprüchlich. Ich habe zum Stellenwert von Ramucirumab und Paclitaxel einmal von Professor Lordick jetzt mitgenommen: „eher nach zwei Linien“, und von Professor Stahl, dass es doch bereits nach einer Vortherapie einen Stellenwert hat.

Herr Prof. Lordick (AIO): Dann haben Sie mich falsch verstanden. Alles, was ich gesagt habe, bezieht sich auf die formale Second Line, auf die zweite Linie.

Frau Dr. Müller: Okay, dann ist gut. Danke.

Herr Prof. Lordick (AIO): Ich habe mich vielleicht falsch ausgedrückt. Das bitte ich zu entschuldigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Die Frage hat sich fast schon erledigt, weil Herr Wörmann auf den Beschluss zum OLU eingegangen ist. Ich kann vielleicht nur ergänzen: Ich glaube, es fehlt nur noch die Veröffentlichung im Bundesanzeiger; das BMG hat auch schon geprüft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, das ist dann hier Faktum. Wunderbar! – Weitere Fragen, bitte. Keine Fragen mehr? – Nein, beim allerbesten Willen nicht.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen, und dann sehen wir uns in 27 Minuten zum anderen Anwendungsgebiet, also zum zweiten Dossier, wieder. – Wer macht das? Frau Fischer?

Frau Fischer: Ich habe nicht mehr viel zu ergänzen. Ich möchte mich aber erst einmal für die intensive und interessierte Diskussion bedanken. Diese Diskussion hat, denke ich, allen noch einmal gezeigt, dass die Bedeutung von Trastuzumab-Deruxtecan für die betroffenen Patienten und Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders hoch ist. Wir haben zwei zulassungsbe gründende Studien mit patientenrelevanten Endpunkten in allen

Kategorien vorgelegt und mit Trastuzumab-Deruxtecan tatsächlich wichtige patientenrelevante Endpunkte bedeutsam verbessert: Die Überlebenszeit ist verlängert; das Sterberisiko ist reduziert; die HER2-positiven Patienten, die vorher wenige Optionen besaßen, erhalten nun eine Therapieoption. Wie von den Fachgesellschaften eben auch gehört, waren diese Optionen zum Teil aufgrund der hohen Symptomlast nur limitiert einsetzbar.

Ich denke, genau aus diesem Grund sollten wir uns bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an der Versorgungssituation orientieren. Und die Versorgungssituation wird nach einer Trastuzumab-Therapie sowohl in der zweiten als auch in der dritten Therapielinie durch eine Therapie nach Maßgabe des Arztes widergespiegelt.

Insgesamt sehen wir bisher nicht erreichte Überlebensvorteile in der Studie sowie die zahlreichen, teils beträchtlichen Vorteile in der Morbidität, bei den Nebenwirkungen und der patientenberichteten Lebensqualität und bitten Sie seitens des G-BA, dies in den Beratungen zur Beschlussfassung zu berücksichtigen.

Wir danken für die Diskussion heute. Herzlichen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe zu danken. Herzlichen Dank, vor allen Dingen an die Frühaufsteher in den USA!

Wir unterbrechen jetzt die Sitzung bis 11 Uhr. Wir machen dann mit dem gleichen Wirkstoff, Anwendungsgebiet inoperabler oder metastasierter HER2-low-Brustkrebs nach Chemotherapie, weiter.

Bis dahin frohes Schaffen, schönen Tag oder schöne Nacht! Wir sehen uns dann gleich wieder. Danke schön!

Schluss der Anhörung: 10:34 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-066 / 2021-B-071 Trastuzumab-Deruxtecan

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trastuzumab-Deruxtecan

[zur Behandlung des HER2-positiven rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit Trastuzumab]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020
- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	Anwendungsgebiet laut Zulassung (vom 12. Dezember 2022): Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	– Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	– fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>– Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.</p>
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	<p>Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.</p> <p>Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Trifluridin/Tipiracil L01BC59 Lonsurf	<p>Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trastuzumab-Deruxtecan

[zur Behandlung des HER2-positiven rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs nach zwei oder mehr Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020
- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	Anwendungsgebiet laut Zulassung (vom 12. Dezember 2022): Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	– Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	– fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>– Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.</p>
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	<p>Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.</p> <p>Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Trifluridin/Tipiracil L01BC59 Lonsurf	<p>Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2021-B-066 / 2021-B-071 (Trastuzumab-
Deruxtecan)**

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 15. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	32
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	53
Referenzen	55

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AEG-Tumore	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDR	Clinical Decision Rule
CI	Confidence Interval
DCF	Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ECX	Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
EK	Expertenkonsens
Embase	Excerpta Medica Database
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
FAMTX	5-Fluorouracil, Doxorubicin und Methotrexat
FFS	Failure Free Survival
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLO	5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin, und 5-Fluorouracil/Folinsäure
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan
FUP	5-Fluorouracil und Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous

LoE	Level of Evidence
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PLF	5-Fluorouracil, Folsäure und Cisplatin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XP	Capecitabin und Cisplatin

1 Indikation

Indikation der Synopse: Behandlung des rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs bei Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Magenkarzinom, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Adenokarzinoms des Ösophagus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2641 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 20 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 2. April 2020.

Anwendungsgebiet

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Ramucirumab.

Anwendungsgebiet

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
-

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2012 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil.

Anwendungsgebiet

Teysuno® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng, Z. et al., 2020 [20].

Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

The purpose of this study is to analyze the significance of antiPD1/PD-L1 for advanced GC/GEJC.

Methodik

Population:

- patients were clinical diagnosis of advanced G/GEJ progresses on chemotherapy after failure of prior therapy

Intervention:

- chemotherapy plus PD-1/PD-L1 versus

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy and toxicity (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane library up to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1

Brief description of included eligible studies.

Study year	Treatment regimen		No. of patients		Age (mean)		Sex (male)	
	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone
Kohel Shitara 2018	Pembrolizumab	Paclitaxel	296	296	62.5	60	202	208
Kang 2017	Nivolumab	Placebo	330	163	62	61	229	119
Y.-J. Bang 2018	avelumab	Irinotecan; paclitaxel; BSC only	185	186	59	61	140	127

BSC=best supportive care, PD-1=programmed death 1, PD-L1=programmed death ligand-1.

Qualität der Studien:

- Moderate evidence

Studienergebnisse:

- Pooled analysis of overall survival (OS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooling the OS demonstrated that PD-1/PD-L1 targeted agents did lead to an OS advantage (OR=0.66, 95%CI= 0.47–0.92, P=.02).
- Also, subgroup analysis revealed GEJC (OR=0.73, 95%CI=0.58–0.93, P=.01) was associated with better OS, but the GC group (OR=0.88, 95%CI=0.64–1.20, P=.41).
- Pooled analysis of progression-free survival (PFS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooled estimates of effect sizes showed that the difference of PFS between two groups was no statistically significant (OR= 0.93, 95%CI=0.62–1.39, P=.72).
- Pooled analysis of AE comparing chemotherapy plus PD-1/ PD-L1 with chemotherapy alone: The pooling AE data did not achieve advantage in the PD-1/PD-L1 targeted agents (OR=0.53, 95%CI=0.13–2.10, P=.36). And results showed that the difference of grade 3 to 5 serious adverse events between two groups was no statistically significant (OR=0.53, 95%CI=0.16–1.74, P=.30)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study confirms that patients treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy had a better superior survival benefit with some but not all survival endpoints and with a comparable adverse event for advanced GC/GEJC. From an efficacy standpoint, further trials into immune checkpoint therapy that will benefit patients by specific molecular subtype and genomic alterations, which can be instructive in driving therapy decisions, while conferring with manageable safety profile. To further validate this treatment, the effect and safety of PD-1/PD-L1 agents should systematically subgroup analyzed in the near future.

Pan, W. T. et al., 2020 [14].

Role of Systemic Treatment for Advanced/Metastatic Gastric Carcinoma in the Third-Line Setting: A Bayesian Network Analysis.

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety of current third-line therapies for metastatic Gastric Cancer (mGC), we conducted this network analysis.

Methodik

Population:

- metastatic GC (mGC) patients

Intervention/Komparator:

- chemotherapy, nivolumab, avelumab, apatinib, ramucirumab, and Trifluridine/tipiracil

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to Sep 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook's Risk of Bias Assessment Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies, 7 phase III RCTs (2,655 patients) were included in this network meta-analysis, with an average of 189 (range 69–337) per group and at least 100 cases per group.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Studies included in the meta-analysis.

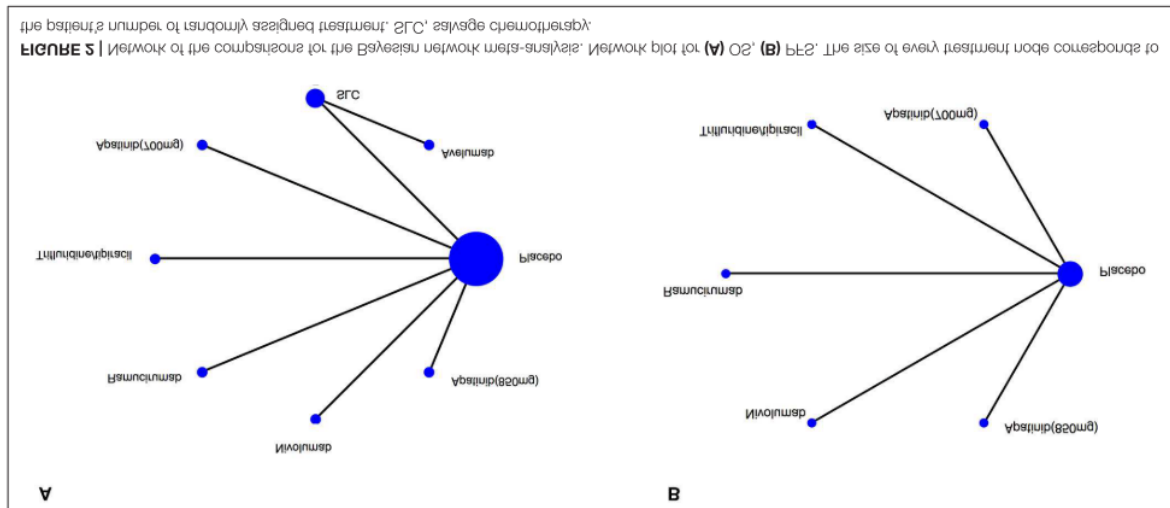
Study	Number of patients	Age (years) median(range)	Sex (% male)	Median OS in months (range)	OS HR (95%CI)	Median PFS In months (range)	PFS HR (95% CI)	HighGrade AE, %	Phase of the trial
Li et al. (12)									3
Apatinib (800 mg)	176	58 (23–71)	75	6.5 (4.8–7.6)	0.7 (0.5–0.9)	2.6 (2–2.9)	0.4 (0.3–0.6)	69.2	
Placebo	91	58 (28–70)	75.8	4.7 (3.6–5.4)	1 (Ref)	1.8 (1.4–1.9)	1 (Ref)	42.9	
Kang et al. (8)									3
Nivolumab	330	62 (54–69)	69	5.3 (4.6–6.4)	0.6 (0.5–0.8)	1.6 (1.5–2.3)	0.6 (0.5–0.8)	10	
Placebo	163	61 (53–68)	73	4.1 (3.4–4.9)	1 (Ref)	1.5 (1.4–1.5)	1 (Ref)	4	
Fuchs et al. (13)									3
Ramucirumab	238	60 (52–67)	71	5.2 (2.3–9.9)	0.8 (0.6–0.9)	2.1 (1.3–4.2)	0.5 (0.4–0.6)	57	
Placebo	117	60 (51–71)	68	3.8 (1.7–7.1)	1 (Ref)	1.3 (1.1–2.1)	1 (Ref)	58	
Shitara et al. (14)									3
Trifluridine/tipiracil	337	64 (56–70)	75	5.7 (4.8–6.2)	0.7 (0.6–0.9)	2 (1.9–2.3)	0.6 (0.5–0.7)	80	
Placebo	170	63 (56–69)	69	3.6 (3.1–4.1)	1 (Ref)	1.8 (1.7–1.9)	1 (Ref)	58	
Ryu et al. (15)									3
Apatinib(700 mg)	308	60 (21–91)	78.3	5.8	0.9 (0.7–1.2)	2.8	0.6 (0.5–0.8)	47.6	
Placebo	105	61 (27–82)	73.7	5.1	1 (Ref)	1.8	1 (Ref)	43.7	
Kang et al. (9)									3
SLC	133	56 (31–83)	70	5.3 (4.1–6.5)	0.7 (0.5–0.9)	NR	NR	87	
Placebo	69	56 (32–74)	64	3.8 (3.1–4.5)	1 (Ref)			75	
Bang et al. (11)									3
avelumab	185	59 (29–86)	75.7	4.6 (3.6–5.7)	1.1 (0.9–1.4)	1.4 (1.4–1.5)	1.7 (1.4–2.2)	9.7	
SLC	186	61 (18–82)	68.3	5 (4.5–6.3)	1 (Ref)	2.7 (1.8–2.8)	1 (Ref)	38.9	

Qualität der Studien:

- Of the included studies, the methodological quality was good, with only one trial verbally reported and not accurately assessing its risk bias. Overall, all remaining studies had no

significant high risk of bias with respect to random sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, and selective reporting of outcomes

Studienergebnisse:



- It turns out that for overall survival, nivolumab has the highest probability to be the optimal choice for overall survival (OS).
- For patients with no peritoneal metastases, the network meta-analysis showed that Nivolumab (HR: 0.64; 95% CI: 0.48–0.85) and Trifluridine/tipiracil (HR: 0.66; 95% CI: 0.51–0.86) were associated with significantly higher improvement in OS than placebo.
- However, patients with peritoneal metastases could not benefit from nivolumab, ramucirumab, or Trifluridine/tipiracil, when compared with a placebo.
- For progression-free survival, apatinib (850mg) was the most likely candidate, followed by ramucirumab. Statistically, Apatinib (850mg), Trifluridine/tipiracil, and SLC had higher incidences of high-grade adverse events (AEs) than placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicated that nivolumab could provide the best OS benefit for mGC. Apatinib (850mg) is the best choice for PFS. Nivolumab might also be a potential option for mGC, as it had the most favorable balance between effectiveness and safety. Given the limitations of this study, more head-to-head comparative RCTs are needed to verify our conclusions.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Chan, W. L. et al., 2017 [2]

Zheng, T. et al., 2020 [19].

Efficacy and safety of paclitaxel with or without targeted therapy as second-line therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of the two therapy regimes.

Methodik

Population:

- advanced gastric cancer patients

Intervention/Komparator:

- PTX + targeted therapy vs. PTX alone as second-line chemotherapy;

Endpunkte:

- progression-free survival and overall survival, objective response rate and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science and the Cochrane Library published between January 2000 and August 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4 randomized controlled trials with 1574 patients (PTX + targeted therapy, n=786; PTX, n=788)

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included study.

Study	Research time	Country	Phase	Regimen	Number	Male (%)	Mean age (range)	NCT number	Published journal
Wilke.2014	Dec 2010 to Sept 2012	27 countries	III	Ramucirumab + paclitaxel	330	229 (69%)	61 (25–83)	NCT01170663	Lancet Oncol
				Placebo + paclitaxel	335	243 (73%)	61 (24–84)		
Sato.2014	March 2008 to January 2012	Asia	III	Lapatinib + paclitaxel	132	101 (77%)	60.8 (32–79)	NCT00486954	J Clin Oncol
				paclitaxel	129	106 (82%)	60.4 (22–80)		
Bang.2015	February 2010 to May 2012	Korea	II	olaparib + paclitaxel	62	49 (79%)	63.0 (31–77)	NCT01063517	J Clin Oncol
				Placebo + paclitaxel	62	44 (71%)	60.5 (25–79)		
Bang.2017	Sept 2013 to March 2016	Asia	III	olaparib + paclitaxel	263	174 (66%)	58 (49–67)	NCT01924533	Lancet Oncol
				Placebo + paclitaxel	262	185 (71%)	59 (50–65)		

Dec=december, J Clin Oncol=journal of clinical oncology, Sept=september.

Qualität der Studien:

- In terms of the Cochrane Risk of Bias assessment, only 1 study has not described the blinding of participants and personnel, so it has “unclear” risk of corresponding bias. No other additional risk of bias was present in all trials. Hence, all the included trials were of high quality.

Studienergebnisse:

- As compared with PTX monotherapy, PTX + targeted therapy significantly improved progression-free survival (hazard ratio =0.88, 95% confidence interval [CI] 0.84–0.92, P<.001), overall survival (hazard ratio =0.90, 95% CI: 0.86–0.95, P<.001) and was associated with a better objective response rate (RR=1.80; 95% CI: 1.45–2.24; P<.001).
- PTX+targeted therapy group significantly increased incidences of grade 3 to 5 neutropenia, fatigue and neuropathy (P<.05).

- No statistically significant differences were observed in the incidences of grade 3 to 5 anemia, decreased appetite, nausea, diarrhea and abdominal pain between the two treatments ($P > .05$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PTX+targeted therapy showed significantly better survival outcomes compared with PTX alone due to the results of our meta-analysis of RCTs. Major grade 3 to 5 adverse events associated with PTX + targeted therapy were generally manageable and tolerable. Therefore, PTX + targeted therapy could be a considerable second-line option for AGC. In the future, more larger multicenter RCTs should be carried out to verify the efficacy and safety of PTX+targeted therapy.

Zhang, D. et al., 2019 [18].

A Bayesian Network Meta-Analysis for Identifying the Optimal Taxane-Based Chemotherapy Regimens for Treating Gastric Cancer.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of different taxane-based chemotherapy regimens against gastric cancer.

Methodik

Population:

- participants were diagnosed as gastric cancer

Intervention/Komparator:

- Taxane-based chemotherapy regimens

Endpunkte:

- PFS, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, and OVID were searched for all eligible randomized controlled trials (RCTs) from inception to May 29, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 7,178 patients with gastric cancer (NMA incorporated 10 taxane-based chemotherapy regimens)

Charakteristika der Population:

- ages ranged from 19 to 87 years old

Qualität der Studien:

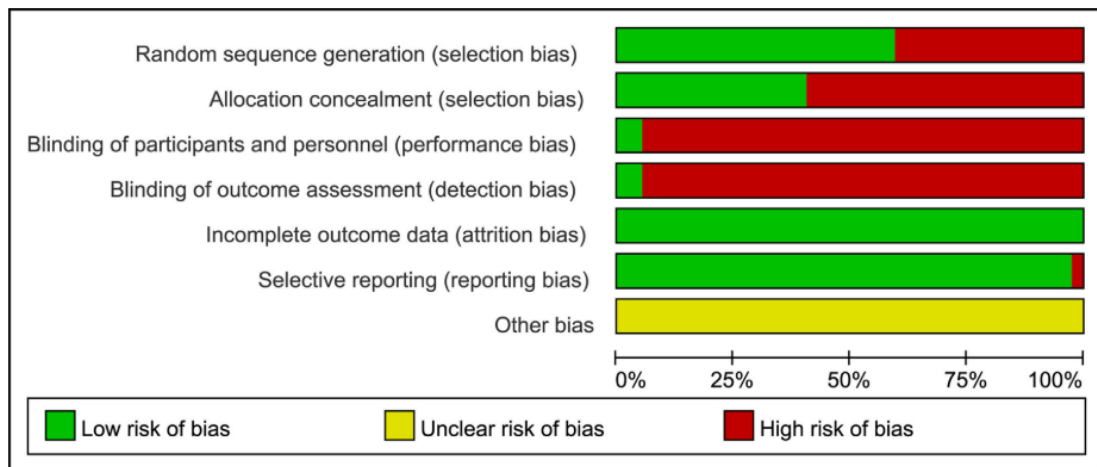


FIGURE 3 | Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

TABLE 2 | The NMA result of comparisons with significant difference.

Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)
OS	TO vs. mTCF	3.04 (1.13,7.75)	ORR	F vs. IC	7.83 (1.34,78.44)	Neutropenia	RT vs. mTCF	0.043 (0.0034,0.51)
OS	T vs. TF	2.72 (1.19,6.33)	ORR	F vs. mCF	7.08 (1.38,62.19)	Neutropenia	RT vs. T	0.19 (0.063,0.53)
OS	TC vs. TF	2.79 (1.26,5.87)	ORR	CF vs. TO	2.57 (1.43,4.59)	Neutropenia	TOF vs. mTCF	0.067 (0.0064,0.62)
OS	I vs. TF	3.88 (1.27,12.98)	ORR	F vs. TC	6.49 (1.44,57.02)	Neutropenia	TCF vs. mTCF	0.18 (0.041,0.77)
OS	TO vs. TOF	2.90 (1.63,5.04)	ORR	F vs. TCF	6.44 (1.46,54.55)	Neutropenia	TC vs. mTCF	0.16 (0.030,0.87)
OS	TF vs. TO	0.25 (0.14,0.48)	ORR	CF vs. TF	2.63 (1.57,4.42)	Leukopenia	CF vs. EOF	40.09 (1.01,17)
OS	TF vs. mTOF	0.28 (0.11,0.77)	ORR	F vs. TO	9.00 (1.96,80.7)	Leukopenia	IF vs. mTCF	31.71 (1.06,1145)
OS	TCF vs. TO	0.40 (0.20,0.86)	ORR	F vs. TF	9.32 (2.02,81.72)	Leukopenia	ECF vs. mTCF	35.27 (1.73,1004)
OS	TOF vs. mTOF	0.39 (0.17,0.89)	ORR	EOF vs. F	0.085 (0.0079,0.53)	Leukopenia	IC vs. mTCF	5.87 (1.88,2292)
OS	RT vs. T	0.61 (0.41,0.91)	ORR	TF vs. mTCF	0.32 (0.14,0.72)	Leukopenia	I vs. mTCF	78.15 (2.09,3545)
OS	OF vs. TO	0.41 (0.19,0.93)	ORR	OF vs. RT	0.49 (0.33,0.75)	Leukopenia	TOF vs. mTCF	31.66 (2.09,705.4)
PFS	TO vs. TOF	3.80 (1,17.87)	ORR	TO vs. mTCF	0.32 (0.14,0.77)	Leukopenia	TO vs. mTCF	31.77 (2.36,629.7)
PFS	F vs. RT	24.38 (1.07,1227)	ORR	EOF vs. mTCF	0.25 (0.072,0.91)	Leukopenia	TF vs. mTCF	41.55 (3.14,819.4)
PFS	F vs. TOF	41.09 (1.09,3852)	ORR	TC vs. mTCF	0.45 (0.20,0.97)	Leukopenia	TCF vs. mTCF	39.38 (3.43,699)
ORR	F vs. OF	6.73 (1.01,70.23)	ORR	TCF vs. mTCF	0.46 (0.21,0.98)	Leukopenia	T vs. mTCF	71.42 (3.58,1889)
ORR	ECF vs. TC	1.65 (1.02,2.67)	Neutropenia	CF vs. TOF	8.58 (1.10,71.92)	Leukopenia	TC vs. mTCF	52.76 (3.68,1145)
ORR	F vs. TOF	5.69 (1.03,54.36)	Neutropenia	CF vs. RT	13.6 (1.31,134.9)	Leukopenia	OF vs. mTCF	79.97 (5.26,1821)
ORR	I vs. TF	3.42 (1.04,11.04)	Neutropenia	I vs. mTOF	44 (1.53,1576)	Leukopenia	F vs. mTCF	120.6 (7.20,2709)
ORR	IF vs. TF	1.81 (1.04,3.06)	Neutropenia	TF vs. mTOF	47.1 (1.65,1685)	Leukopenia	CF vs. mTCF	75.34 (7.90,1085)
ORR	CF vs. TCF	1.81 (1.06,3.15)	Neutropenia	F vs. mTOF	45.58 (1.66,1546)	Leukopenia	mTCF vs. mTF	0.016 (0.00058,0.34)
ORR	IF vs. TO	1.76 (1.06,2.83)	Neutropenia	CF vs. TO	9.09 (2.01,41.02)	Leukopenia	mTCF vs. mTOF	0.029 (0.00093,0.63)
ORR	T vs. TC	1.62 (1.08,2.33)	Neutropenia	TO vs. mTOF	19.06 (2.04,249.3)	Leukopenia	EOF vs. F	0.016 (0.00025,0.88)
ORR	F vs. mTF	5.94 (1.10,57.33)	Neutropenia	TOF vs. mTOF	19.9 (2.18,258)	Vomiting	EOF vs. TOF	13.35 (1.15,518.5)
ORR	F vs. IF	5.13 (1.12,46.13)	Neutropenia	EOF vs. mTOF	113.3 (3.41,4490)	Vomiting	TF vs. TOF	4.18 (1.29,12.63)
ORR	CF vs. EOF	3.26 (1.13,9.66)	Neutropenia	TC vs. mTOF	49.29 (4.02,837.2)	Vomiting	ECF vs. TOF	5.50 (1.31,29.62)
ORR	ECF vs. TO	2.29 (1.17,4.53)	Neutropenia	T vs. mTOF	69.65 (4.26,1502)	Vomiting	TO vs. TOF	6.87 (2.15,25.18)
ORR	CF vs. mCF	1.97 (1.19,3.37)	Neutropenia	TCF vs. mTOF	55.13 (4.67,883.8)	Vomiting	IF vs. TOF	19.34 (270,157.5)
ORR	T vs. TO	2.25 (1.21,4.07)	Neutropenia	OF vs. mTOF	100.2 (7.10,1751)	Vomiting	F vs. IF	0.029 (0.00083,0.46)
ORR	ECF vs. TF	2.36 (1.24,4.47)	Neutropenia	CF vs. mTOF	174.7 (12.56,3152)	Vomiting	CF vs. TO	0.29 (0.11,0.90)
ORR	CF vs. TC	1.84 (1.33,2.60)	Neutropenia	mTCF vs. mTOF	305.8 (18.62,6592)	Vomiting	CF vs. IF	0.11 (0.013,0.94)
ORR	T vs. TF	2.31 (1.34,3.95)	Neutropenia	TO vs. mTCF	0.063 (0.010,0.37)	Vomiting	TOF vs. mTCF	0.21 (0.042,0.99)

- According to the results of cluster analysis, compared with other taxane-based chemotherapy regimens, the regimens of TOF, mTCF, and TF were associated with the most favorable clinical efficacy in improving OS, PFS, and ORR. On the other hand, the regimens of T and mTF had the potential to be the most tolerable and acceptable therapeutic alternative in terms of ADRs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the current evidence suggests that the combination of taxanes (paclitaxel or docetaxel) and fluorouracil was associated with the most preferable and beneficial option for patients with gastric cancer, although additional results from multicenter trials and high-quality studies will be pivotal for supporting our findings.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Shi, J. et al., 2017 [15]

Li, B. et al., 2019 [11].

Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of DCF and ECF regimens by conducting this meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with metastatic or advanced gastric cancer

Intervention:

- docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF)

Komparator:

- epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF)

Endpunkte:

- PFS, OS, DCR, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid Medline, Science Direct, Web of Science, The Cochrane Library and Scopus was performed up to August 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale (5-point) & the Newcastle-Ottawa Scale (NOS, 9-point)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven studies involving a total of 598 patients / four RCTs and three cohort studies

Charakteristika der Population:

Table 2 Characteristics of the included studies

Ref.	Yr	Intervention and control	Samples	ORR (%)	OS	PFS	Design	Quality (score)
Sadighi <i>et al</i> ^[18]	2006	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	44	42.0	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 60mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	37.0	-	-		
Roth <i>et al</i> ^[10]	2007	DCF: D 85mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 300 mg/m ² /d, d1-14 (21)	41	36.6	10.4	4.6	RCT	4/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	25.0	8.3	4.9		
Abbasi <i>et al</i> ^[19]	2010	DCF: D 75mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	56.3	10.81	6.81	RS	6/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	113	31.3	8.06	5.13		
Gao <i>et al</i> ^[11]	2010	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	59.3	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	32.6	-	-		
Kilickap <i>et al</i> ^[8]	2011	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	40	40.0	9.6	5.8	RS	7/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 250 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	30.0	10.1	4.4		
Teker <i>et al</i> ^[12]	2014	DCF: D 50-75 mg/m ² , d1, C 50-75 mg/m ² , d1, F 500-750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	26.2	11	6.0	RS	9/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	44	29.5	10	6.0		
Babu <i>et al</i> ^[9]	2017	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	28	46.4	12.5	7.5	RCT	3/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	26.7	9.4	5.8		

ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; ECF: Epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil; DCF: Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil; RCT: Randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- According to the Jadad scale and NOS, five studies were of high quality (four RCTs and one cohort study), and two cohort studies were of medium quality

Table 1 Quality assessment of all included studies

Study	Selection	Comparability	Exposure	Randomization	Masking	Accountability of all patients	Quality (score)
Randomized controlled trial							
Sadighi <i>et al</i> ^[18] , 2006				**	**	*	5
Roth <i>et al</i> ^[10] , 2007				**	*	*	4
Gao <i>et al</i> ^[11] , 2010				**	**	*	5
Babu <i>et al</i> ^[9] , 2017				*	*	*	3
Retrospective study							
Abbasi <i>et al</i> ^[19] , 2010	***	**	*				6
Kilickap <i>et al</i> ^[8] , 2011	***	**	**				7
Teker <i>et al</i> ^[12] , 2014	****	**	***				9

Studienergebnisse:

- The pooled hazard ratios between the DCF and ECF groups were comparable in PFS (95%CI: 0.58-1.46, P = 0.73), OS (95%CI: 0.65-1.10, P = 0.21), and total AEs (95%CI: 0.93-1.29, P = 0.30).
- The DCF group was significantly better than the ECF group in terms of ORR (95%CI: 1.13-1.75, P = 0.002) and DCR (95%CI: 1.03-1.41, P = 0.02).
- However, the incidence rate of grade 3-4 AEs was also greater in the DCF group than in the ECF group (95%CI: 1.16-1.88, P = 0.002), especially for neutropenia and febrile neutropenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study is the latest meta-analysis to compare DCF and ECF regimens for advanced gastric cancer. From this result, we conclude that DCF regimen seems to be more suitable for advanced gastric cancer than the ECF regimen. This finding is extremely important for the research and guidance of clinical medication in related fields. DCF regimen, like most drugs, is not perfect and in some respects shows some unsatisfactory aspects. We cannot deny the effectiveness of DCF in the treatment of advanced gastric cancer, but we cannot ignore its side effects.

Cheng, J. et al., 2019 [4].

Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

a systematic review and network meta-analysis featuring systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- Participant (patients with locally advanced inoperable, recurrent or metastatic gastric cancer, including gastro-esophageal junction cancer)

Intervention:

- second or further line systemic therapies with cytotoxic chemotherapies or targeted medications after previous treatments

Komparator:

- paclitaxel plus ramucirumab in second-line setting and placebo in refractory setting

Endpunkte:

- survival or safety analysis

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase were comprehensively examined. Additionally, we also thoroughly searched major databases for meeting abstracts, including ASCO and ESMO Meeting Library. The searching process started at June 1st until August 12th of 2018, covering the possible trials published from inception to August 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 randomized controlled trials were eligibly included into our systematic review, corresponding to 8436 participants

- Among 36 eligible trials, 27, 5, 1 and 3 studies reported second-line only, second and further line, third-line only as well as third and further line treatment respectively

Charakteristika der Population:

- Median age was around 60 and the sex ratio was male dominant
- The majority of trials recruited unselected patients in terms of pathological specificity (n=31), while only a few investigations focused on HER2 (n=4) and FGFR2 (n=1) positive patients respectively
- Moreover, patients from 30 studies received fluoropyrimidine-based first-line regimens and predominantly, patients were metastatic measurable cases and had a PS of either 0 or 1.

Qualität der Studien:

- Overall, the included studies had low risk of bias since more than half of the assessment parameters were scored as low risk of bias (60%), while unclear risk (24%) or high risk of bias (16%) took up relatively small proportions. None of the eligible studies were in high risk of bias concerning methodological design.
 - Specifically, since the majority of trials were centrally allocated and adequately randomized, 56% and 67% of the studies were evaluated as low risk of bias concerning random sequence generation and allocation concealment respectively, while no high risk of bias was reported in these two key domains. Largely due to open-label design, 69% of the include trials were scored as high risk of bias in terms of blinding of participants and personnel. Due to independent response reviewing, nearly half of the studies were assessed as low risk of bias in terms of blinding of outcome assessment (47%). In addition, because most of the studies were analyzed based on the intention-to-treat population as well as had reported enough endpoints, 89% and 83% of the eligible trials had low risk of bias in terms of incomplete outcome data and selective reporting respectively. Moreover, since the majority of studies were completely performed without early termination and also described adequate baseline details, half of the studies were appraised as low risk of bias with respect to other source of bias (50%).

Studienergebnisse:

- Second-line unselected patients with fluoropyrimidine-based first-line regimens
 - OS:
 - Since paclitaxel plus ramucirumab (PRa) was the standard second-line regimen, “PRa” was therefore selected as the common comparator. Based on P-score ranking of the network meta-analysis, Paclitaxel plus olaparib (“PO”) (network HR 95% CI: 1.00 (0.70–1.28), P-score=0.909) was the best ranking node, however which was nearly identical to common comparator “PRa” (network HR 1.00, P-score= 0.907).
 - Since no direct evidences between “PO” and “PRa” had been reported, this ranking was statistically generated by network estimation via the pairwise comparisons between Paclitaxel (“P”) versus “PO” (random HR 95% CI: 1.34 (1.12–1.61)) and “P” versus “PRa” (random HR 95%CI: 1.34 (1.12–1.59)).
 - Subgroups: There were totally 6 subgroups, including fluoropyrimidine monotherapy, fluoropyrimidine plus platinum, eastern population, western population, performance status (0) and performance status (1). Due to insufficient studies to construct networks, we could not analyze the subgroup results of fluoropyrimidine monotherapy and western

population in a quantitative way. As a result, “PO” was the top-ranking node with insignificant slight margin over “PRa” in subgroups of fluoropyrimidine plus platinum first-line regimen, eastern population as well as performance status (0), while “PRa” reigned the hierarchy among patients with performance status (1).

PFS:

- PRa became the optimal node in the entire hierarchy (network HR 1.00, P-score=0.983) and showed significant superiority against “PO” which ranked in the second place (network HR 95% CI: 1.39 (1.10–1.76), P-score=0.701).

ORR:

- PRa again ranked in the first place for achieving objective response rate (network RR 1.00, P-score=0.925), displaying insignificant superiority over “PO” (network RR 95% CI: 0.88 (0.54–1.42), P-score=0.840).

Hematological adverse events:

- Pembrolizumab (“Pe”) was the most tolerable node in the ranking (network RR 95% CI: 0.09 (0.03-0.26), P-score=1.000). Meanwhile, “PO” ranked in the middle of the hierarchy (network RR 95% CI: 0.80 (0.42–1.54), P-score=0.434) and was slightly better than “PRa” (network RR 1.00, P-score=0.267). Irinotecan plus cisplatin (“IC”) versus Irinotecan (“I”) was the major cause of significant heterogeneity inside the network (I²=65.64%, P=0.027). After removing either study responsible for “IC” versus “I”, including Nishikawa 2015-1 (Nishikawa et al., 2015a) and (Higuchi et al., 2014), the overall heterogeneity reduced to low level (I²=21.42%) and the relative ranking of nodes remained unchanged (data not shown).

Non-hematological adverse events:

- Again, “Pe” was the most tolerable node concerning non-hematological adverse events (network RR 95% CI: 0.42 (0.16–1.08), P-score=0.942). Moreover, “PO” ranked in the third place (network RR 95% CI: 0.68 (0.32–1.45), P-score=0.755) and was also slightly superior than “PRa” (network RR 1.00, P-score=0.505).
- Second-line HER2 positive patients: In terms of survival efficacies, among patients with trastuzumab-free first-line regimens, neither capecitabine plus lapatinib (HR 95% CI: 1.06 (0.34–3.29)) nor paclitaxel plus lapatinib (HR 95%CI: 0.84 (0.64–1.11)) surpassed their corresponding monotherapies lapatinib and paclitaxel respectively. Similarly, despite of adding trastuzumab into first-line regimens, trastuzumabbased second-line regimens failed to gain significant survival superiority over taxane monotherapy (HR 95% CI: 1.23 (0.75–1.99) and 1.15 (0.87–1.51) respectively). However, it was noteworthy that paclitaxel plus lapatinib was significantly better than paclitaxel among patients with greater HER2 positivity (IHC3+, n=101, HR 95% CI: 0.59 (0.37-0.93)). In addition, all doublets were comparable to monotherapies regarding adverse events.
- Refractory unselected patients (previously treated by at least two-lines of systemic regimens)

OS:

- “A8” was the best ranking node (network HR 95% CI: 0.49 (0.29-0.84), P-score=0.795) and the only one that was significantly better than common comparator “B”. After removing the source of heterogeneity (Li 2016 (Li et al., 2016)) from the calculation, the systemic heterogeneity level significantly reduced (I²=0%) and “A8” remained as the top node with even more advantage (network HR 95% CI: 0.35 (0.23-0.54), P-score=0.965).

Overall survival for third-line only:

- Again, “A8” topped the ranking as the best node (network HR 95% CI: 0.70 (0.490-0.99), P-score=0.793) without detecting any systemic heterogeneity (I²=0%), which was significantly better than common comparator “B”.

Table 3
Survival and safety data of studies among refractory patients (third-line or more).

Study	Regimen	Node	Sample size	Overall survival: all refractory cases		Overall survival: third-line only	
				Hazard ratio	Network meta-analysis	Hazard ratio	Network meta-analysis
Bang et al. (2018)	Avelumab	A	185	1.10 (95% CI, 0.90-1.40)	Included	1.10 (95% CI, 0.90-1.40)	Included
	Chemotherapy	C	186				
Kang et al. (2012)	Nivolumab	N	330	0.63 (95% CI, 0.51-0.78)	Included	0.82 (95% CI, 0.50-1.35)	Included
	Placebo	B	163				
Tebbutt et al. (2016)	Regorafenib	R	97	NA	NA	NA	NA
	Placebo plus BSC	B	50				
Li (2016)	Apatinib-850	A8	176	0.71 (95% CI, 0.54-0.94)	Included	0.70 (95% CI, 0.49-0.99)	Included
	Placebo	B	91				
Ohtsu et al. (2013)	Everolimus	E	439	0.90 (95% CI, 0.70-1.15)	Included	0.90 (95% CI, 0.70-1.15)	Included
	Placebo plus BSC	B	217				
Li et al. (2013)	Apatinib-425	A4	46	A4 vs A8: 1.28 (95% CI, 0.75-2.17)	Included	NA	NA
	Apatinib-850	A8	47	A4 vs B: 0.41 (95% CI, 0.24-0.72)			
	Placebo	B	48	A8 vs B: 0.37 (95% CI, 0.22-0.62)			
Kang et al. (2012)	Chemotherapy	C	133	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included
	BSC	B	69				

Study	Progression-free survival: all refractory cases		Objective response rate: all refractory cases		Hematological adverse events: all refractory cases		Non-hematological adverse events: all refractory cases	
	Hazard ratio	Network meta-analysis	Response/total	Network meta-analysis	Event/total	Network meta-analysis	Event/total	Network meta-analysis
Bang et al. (2018)	1.73 (95% CI, 1.40-2.20)	Not included	4/185	Not included	0/184	Not included	19/184	Not included
			8/186		28/177		70/177	
Kang et al. (2012)	0.60 (95% CI, 0.49-0.75)	Included	30/268	Included	38/330	Included	153/330	Included
			0/131		19/161		65/161	
Tebbutt et al. (2016)	0.32 (95% CI, 0.19-0.55)	Included	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Li (2016)	0.44 (95% CI, 0.33-0.60)	Included	5/176	Included	29/176	Included	93/176	Included
			0/91		6/91		33/91	
Ohtsu et al. (2013)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Li et al. (2013)	A4 vs A8: 1.22 (95% CI, 0.68-2.20)	Included	6/46	Included	11/46	Included	22/46	Included
	A4 vs B: 0.21 (95% CI, 0.11-0.38)		3/47		4/47		11/47	
	A8 vs B: 0.18 (95% CI, 0.10-0.34)		0/48		9/48		6/48	
Kang et al. (2012)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: CI: confidence interval; NA: not available.

Naming rules for nodes: Avelumab: A; Chemotherapy: C; Nivolumab: N; Placebo, Placebo plus BSC and BSC: B; Regorafenib: R; Apatinib-850: A8; Everolimus: E; Apatinib-425: A4;

Notes: “Not included” suggested that these data were not included into the specific network calculations due to failure of forming a single network (Since a complete network could not be formed in terms of progression-free survival, objective response rate, hematological and non-hematological adverse events, the network calculations were based on their largest sub-networks accordingly).

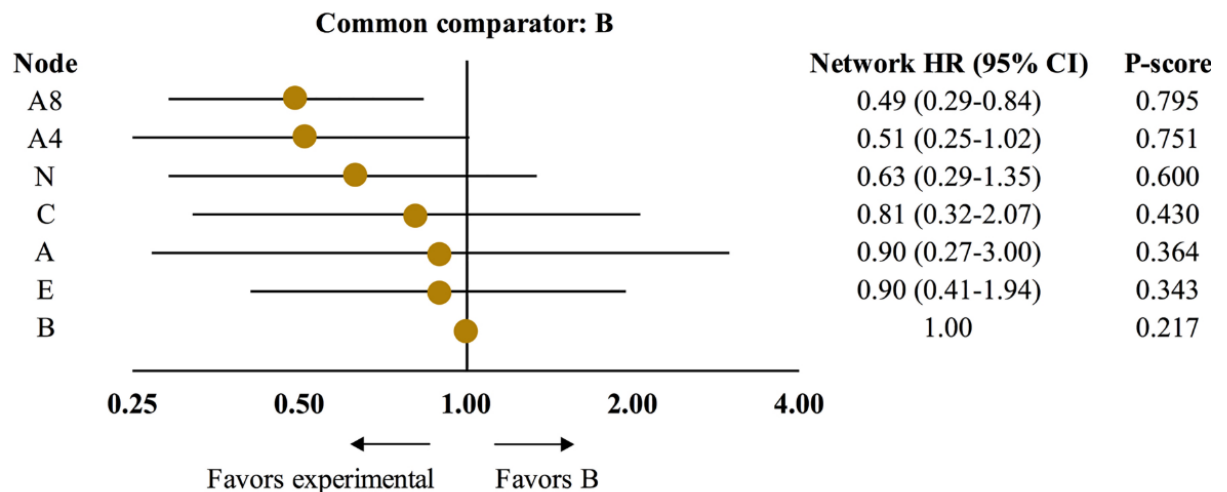


Fig. 2. Network forest plot of overall survival for refractory unselected patients.

Secondary endpoints:

- In terms of progression-free survival, “A4” and “A8” closely ranked as the top two nodes in the hierarchy, both of which were significantly superior to “B”. However, regarding objective response rate, “N” reigned the entire hierarchy by surpassing both “A4” as well as “A8”, all of which were significantly better than common comparator “B”. Moreover, “A8” was the most tolerable node and slightly better than “B” concerning hematological adverse events however significantly worse than common comparator in terms of non-hematological adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, paclitaxel plus ramucirumab is the optimal regimen for second-line unselected patients with fluoropyrimidine-based first line regimens while olaparib-based medications also have the potential to become vital alternatives against advanced gastric cancer, especially among eastern population where paclitaxel plus ramucirumab seems less effective. Paclitaxel monotherapy should be recommended as the preferred second-line regimen among HER2 positive patients who receive standard first-line treatment. Both apatinib and nivolumab could be potentially recommended as refractory regimens due to their significant superiority against placebo, however their mutual efficacies still need to be verified in further global investigations.

Chen, C. et al., 2019 [3].

Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of ICI in G/GEJ cancer.

Methodik

Population:

- previously treated unresectable locally advanced or metastatic G/GEJ cancer

Intervention/Komparator:

- Treatment with ICI such as CTLA-4, PD-1 or PD-L1 antibodies (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- efficacy and safety (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science were searched up to 30/09/2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2003 patients from nine clinical trials

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of included studies.

Study author (year)	Study design	Case experimental vs control	Patients characteristics	Intervention methods
Janjigian YY <i>et al.</i> (2018) ²¹	Non-RCT phase 2	59	Locally advanced or metastatic G/GEJ or esophageal adenocarcinoma with disease progression while taking or intolerance of at least one chemotherapy regimen	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Kang YK <i>et al.</i> (2017) ²²	RCT phase 3	493 330 vs 163	Advanced G/GEJ cancer; refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 20 years old	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs placebo (saline)
Shitara K <i>et al.</i> (2018) ²³	RCT phase 3	592 296 vs 296	Unresectable metastatic or locally advanced G/GEJ cancer; progression after first-line therapy with a platinum and fluoropyrimidine, or trastuzumab; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks
Fuchs CS <i>et al.</i> (2018) ²⁴	Non-RCT phase 2	259	Previously treated advanced G/GEJ cancer; had disease progression after 2 or more prior chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Kim ST <i>et al.</i> (2018) ²⁵	Non-RCT phase 2	61	metastatic or recurrent G/GEJ cancer; failure at least 1 line of chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 19 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Muro K <i>et al.</i> (2016) ²⁶	Non-RCT phase 1b	36	PD-L1-positive advanced GC; did not set a limit for the number of previous treatment regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Bang YJ <i>et al.</i> (2018) ²⁷	RCT phase 3	371 185 vs 186	Recurrent, unresectable, locally advanced, or metastatic G/GEJ cancer; received two prior lines of systemic treatment; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Avelumab (PD-L1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks or irinotecan 150 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,15/4 weeks
Bang YJ <i>et al.</i> (2017) ²⁸	RCT phase 2	114 57 vs 57	Unresectable locally advanced/metastatic G/GEJ cancer; received a platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy regimen; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Ipilimumab (CTLA-4) 10 mg/kg/3 weeks <i>i.v.</i> vs best supportive care
Ralph C <i>et al.</i> (2010) ²⁹	Non-RCT phase 2	18	locally advanced or metastatic GC or esophageal adenocarcinoma; previously received at least one cisplatin-based chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	tremelimumab (CTLA-4) 15 mg/kg/90 days <i>i.v.</i>

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, GC, gastric cancer; G/GEJ, gastric or gastroesophageal junction; *i.v.* intravenously; RCT, randomized controlled trial; vs versus.

Qualität der Studien:

Shitara K <i>et al.</i> (2018)	Kang YK <i>et al.</i> (2017)	Bang YJ <i>et al.</i> (2018)	Bang YJ <i>et al.</i> (2017)	
+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
-	+	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- Anti-PD-1 treatment improved the 12-month, 18-month overall survival (OS) rate (RR, 1.79 p =0.013; 2.20 p = 0.011) and prolonged the duration of response (DOR) (MSR, 3.27 p < 0.001).
- The objective response rate (ORR) in PD-L1+ patients was greater than PD-L1- (RR, 4.31 p < 0.001).
- Microsatellite instability-high (MSI-H) patients had higher ORR and disease control rate (DCR) than microsatellite stability (MSS) (RR, 3.40 p< 0.001; 2.26 p= 0.001).
- The most common grade ≥ 3 treatment-related adverse events (TRAEs) were fatigue, aspartate aminotransferase increased, hepatitis, pneumonitis, colitis, hypopituitarism.
- The TRAE incidence of anti-PD-1/PD-L1 was less than chemotherapy (TRAE RR = 0.64 p<0.001; ≥ 3 TRAE RR = 0.37 p < 0.001).
- The incidence of ≥ 3 TRAEs of antiPD-1/PD-L1 treatment was less than that of anti-CTLA-4 (11.7% vs 43.9%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

ICI therapy has no particular advantage over standard chemotherapy and has some hysteresis, but once it works, it can achieve long-term clinical benefit for patients with advanced G/GEJ cancer. Moreover, the incidence of adverse events to anti-PD-1/PD-L1 treatment was significantly lower than that of chemotherapy. The patient's response was associated with PD-L1 expression and molecular subtypes in gastric cancer, and PD-L1+, MSI-H, EBV+ or TMB-high patients were more effective. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 was generally better than that of anti-CTLA-4 treatment with fewer adverse reactions. The reason for the inconspicuous results may be that most of the current studies used ICI as a 3rd-line or later monotherapy. Most of the patients included were advanced patients who were relapsed or metastasized after chemotherapy, these patient's physical condition and immune level were poor. What's more, it is of worth noting the possibility of synergism of ICI with chemotherapy, targeted biologics like VEGFR2 blockade or other ICI drugs and earlier in the adjuvant setting. Thus, ICI, especially PD-1/PD-L1 antibodies, is still very promising in the treatment of gastric cancer.

Huang, Z. H. et al., 2018 [8].

Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the clinical effects and safety of CET, we conducted an updated meta-analysis by retrieving published data up to June 2018.

Methodik

Population:

- Patients with esophagus cancer including esophageal squamous cell carcinoma (ESCS), adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the thoracic esophagus

Intervention/Komparator:

- CET vs. CET-free treatment

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival, response rate, disease control rate and side effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI database and Chinese Biomedicine Database up to May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thus, 10 RCTs with 1346 patients with esophageal cancer

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of 11 included studies

Subtype classification of esophageal cancer	Study (year)	Design	Disease	Arms	Country	Years enrolled	Population (N, age)	Sex: Male/Female	Follow-up duration (months)	Primary end-point	Main outcome measures
Non-metastatic esophageal cancer	Rades et al. (2014) [23]	RCT; open-label, randomized multicenter phase II study	Unresectable locally advanced esophageal cancer	Radiochemotherapy with 5FU, cisplatin, 59.4 Gy/6.5 weeks plus/minus cetuximab	Germany	NM	N = 20, NM	NM	24	Response rates	Response, PFS and survival, disease control rate
	Zhang et al. (2014)	RCT; uncentre, randomised, parallel, two-arm trial	Localized esophageal cancer	Routine chemotherapy, routine chemotherapy plus cetuximab	China	2008–2009	N = 80, 46–79 years old	52/28	36	Overall survival	Overall survival, recurrence rate, transfer rate
	Crosby et al. (2017) [21]	RCT; multicentre, randomised, open-label, parallel, two-arm, phase 2/3 trial	Localized esophageal squamous cell cancer and adenocarcinomas	CRT only, CRT plus cetuximab	UK	2008–2012	N = 258, 67 (35.7–84.1) years old	145/113	60	Overall survival	Compliance, PFS and survival, toxicities, PFS and survival, causes of death
	Ruhstaller et al. (2017)	RCT; multicentre, randomized, open-label phase III trial	Locally advanced but resectable ESCC and thoracic esophagus adenocarcinomas	Neo-adjuvant chemotherapy followed by chemoradiation (45 Gy, docetaxel 20 mg/m ² and cisplatin 25 mg/m ² , weekly for 5 weeks) and surgery with and without cetuximab	Switzerland, Germany, Austria, France	2010–2013	N = 300, 61 (53–68) years old	263/37	72	PFS	Compliance, surgery and pathological remission rate, efficacy, safety
	Suntharalingam et al. (2017) [28]	RCT; multicentre, randomized, phase III trial	locally advanced ESCC or adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction	RT (daily radiation of 50.4 Gy/1.8 Gy fractions) + Chemo, RT + Chemo + cetuximab	USA	2008–2013	N = 328, 64 (57–71) years old	276/52	36	Overall survival	Tolerance and toxic effects, survival, response, local failure
Metastatic esophageal cancer	Lorenzen et al. (2009) [14]	RCT; multicenter, open-label, noncomparative randomized phase II study	Nonresectable, advanced ESCC, including metastatic disease	CF, CET-CF	Germany	2004–2006	N = 62, 61 (40–76) years old	52/10	24	The confirmed objective response rate	Response, safety and tolerability, PFS and survival
	Chen et al. (2014) [22]	RCT; uncentre, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	CRT only, CRT plus cetuximab	China	2011–2012	N = 40, 57.3 ± 5.3 years old	26/14	12	PFS	Response, safety, PFS and survival
	Feng et al. (2017) [25]	RCT; uncentre, randomised, parallel, two-arm trial	Thoracic esophageal carcinoma with lymph node metastasis	Radiotherapy (2.5–3.5 Gy/time, 4–5 times/week, 65–70 Gy in total) plus chemotherapy, radiotherapy plus cinobufotalin and cetuximab	China	2011–2013	N = 78, 59.35 ± 6.08 years old	43/35	36	Overall survival	Response, overall survival, quality of life, serum indicators
	Yang et al. (2017) [26]	RCT; uncentre, randomised, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy, chemotherapy plus cetuximab	China	2016–2017	N = 100, 37–77 years old	61/39	1	Response rates	Response, toxic effects
	Lu et al. (2017) [16]	RCT; uncentre, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy with cisplatin and 5FU, Chemotherapy with cisplatin and 5FU plus cetuximab	China	2013–2015	N = 80, 45–80 years old	51/29	12	Overall survival	CEA, SCC, response, overall survival

Abbreviations: RCT randomized controlled trial, CF cisplatin and fluorouracil, CET-CF cetuximab, cisplatin and fluorouracil, PFS progression-free survival, CRT chemoradiotherapy, ESCC esophageal squamous cell carcinoma, 5FU 5-fluorouracil, RT radiation therapy, CEA carcino embryonic antigen, SCC squamous cell carcinoma antigen, NM not mentioned

Qualität der Studien:

- All included studies were RCTs, which could be considered relatively high-quality. According to the standard scoring criteria, for these trials about non-metastatic esophageal cancer, one study scored 8 points and could be regarded as high-quality. While two studies scored 5 points and should be regarded as low-quality. The remaining two studies scored 7 points and should be regarded as moderate-quality. For the trials about metastatic esophageal cancer, one study scored 4 points and should be regarded as low-quality. The remaining four studies scored 6–7 points and should be regarded as moderate-quality. Most studies lost points because they failed to state the method of random sequence generation, or did not adopt blinding.

Studienergebnisse:

- Five RCTs reported localized esophageal cancer and other five RCTs reported metastatic esophageal cancer:
 - For these patients with localized esophageal cancer, CET could not significantly improve the response rate, overall survival and progression-free survival (PFS, 1– 5 years). But CET treatment might increase the incidences of diarrhea (OR = 2.07; CI = 1.01–4.25) and rash (OR = 16.91; CI = 3.20–89.42).
 - For other patients with metastatic esophageal cancer, the addition of CET significantly increased the response rate (OR = 3.34; CI = 1.90–5.88), disease control rate (OR = 2.92; CI = 1.49–5.71) and 2-year overall survival (OR = 2.78; CI = 1.20–6.46) compared with the control group. However, CET could not improve the 1-year overall survival and might make patients with metastatic esophageal cancer more susceptible to rash (OR = 5.50; CI = 2.14–14.14).
 - No significant differences in other adverse effects were found between the two groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present updated meta-analysis suggested that adding CET to multimodal therapy significantly improved response rate and disease control rate for patients with metastatic esophageal cancer instead of patients with localized esophageal cancer. CET might be a safe therapeutic choice, but CET failed to significantly improve the overall survival and PFS for patients with localized or metastatic esophageal cancer. Further studies may concentrate on the efficacy of CET in esophageal cancer patients with high-expressed EGFR.

Wang, T. et al., 2019 [17].

The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies.

Fragestellung

to investigate the advantages of taxane-based over FP chemotherapy, as well as discuss its drawbacks, in the treatment of EC.

Methodik

Population:

- Patients with esophageal cancer (EC)

Intervention/Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy (NACT), neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT), or definitive chemoradiotherapy (dCRT)

Endpunkte:

- complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and grade 3/4 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase were searched for publications up to September 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of cohort studies was assessed using the nine-star Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, while the Cochrane risk of bias tool was used for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 studies with a total of 3,912 patients

Charakteristika der Population:

- Among all the included studies, 17 analyzed the benefits of neoadjuvant taxane-based therapy (neoadjuvant chemotherapy, NACT: seven studies; neoadjuvant chemoradiotherapy, NACRT: 10 studies), 11 studies analyzed the clinical benefits of taxane-based dCRT, and three studies analyzed the benefits of both dCRT and NACRT in EC.
- Taxane-based regimens included taxane-based monotherapy (paclitaxel/docetaxel), two-drugs, or three-drugs therapy. The radiation doses for dCRT and NACRT ranged from 36–70 Gy and 36–69 Gy, respectively.

Qualität der Studien:

- The quality scores of included cohort studies ranged from 6–9, with a median score of 7. All these included studies had medium-to-high quality. No high risk of bias was found in any RCTs.

Studienergebnisse:

- Better long-term survival was found in patients who received taxane-based NACT (progression-free survival (PFS): pooled HR=0.58, P=0.0008; and overall survival (OS): pooled HR=0.50, P<0.00001) and dCRT (PFS: pooled HR=0.75, P<0.0001).
- In NACRT, taxane-based treatment and FP showed similar efficacy.
- In ESCC patients, taxane-based treatment showed better OS (NACT: pooled HR=0.57, P=0.02; NACRT: pooled HR=0.51, P=0.03; and dCRT: pooled HR=0.73, P<0.0001) than FP chemotherapy.

- Furthermore, taxane-based therapy also showed a better short-term response (complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or pathologic complete response (pCR)).
- However, taxane-based therapy was significantly correlated with a higher incidence of grade 3/4 leukopenia, neutropenia, and diarrhea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taxane-based regimens could produce better clinical response and outcomes, but are associated with increased toxicity (mainly leukopenia, neutropenia, and diarrhea) compared to FP regimens. EC patients who received NACT, dCRT, or those with an SCC benefit more from taxane-based therapy. In the future, more trials should be conducted, especially in SCC, to define the best niche for taxane-based regimens in the treatment of EC.

Ter Veer, E. et al., 2018 [16].

Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis .

Fragestellung

to investigate if continuation of trastuzumab beyond first-line therapy in combination with chemotherapy might be more effective compared to chemotherapy alone.

Methodik

Population:

- patients with pathologically proven adenocarcinoma of the esophagus, stomach or gastroesophageal junction after disease progression on first-line trastuzumab-based therapy

Intervention:

- second-line trastuzumab plus chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy-alone

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and the meeting abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Society for Medical Oncology (ESMO) up to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- A modified version of the Newcastle Ottawa Scale for cohort studies was used to assess study quality. The quality of RCTs were scored using the Cochrane Risk of Bias tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four cohort studies and one RCT were included with n=200 patients who received second-line trastuzumab plus chemotherapy and n=183 who received chemotherapy-alone

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics and efficacy outcomes.

Study	Cohort	N	Median age (range)	Male (%)	PS ≥2 (%)	IHC 3+ (%)	Second-line backbone chemotherapy			Median OS (95% CI)	Median PFS (95% CI)	ORR n/N (%)
							Iri-based (%)	Tax-based (%)	Platinum-based (%)			
Narita 2017 [19]	Tmab + CT	26	62 (29–86)	21 (81)	2 (8)	21 (81)	4 (15)*	22 (85)*	1 (4)*	10.8 (NA)	4.0 (NA)	3/22 (14)
	CT-alone	20	64 (33–74)	14 (70)	2 (10)	12 (60)	7 (35)*	13 (65)*	0 (0)*	9.5 (NA)	2.3 (NA)	3/19 (16)
Li 2016 [20]	Tmab + CT	32	<65 y: 17 (55) [†] ≥65 y: 14 (45) [†]	22 (69)	3 (9)	19 (59)	5 (19)	15 (47)	12 (34)	10.5 (8.1–12.9)	3.1 (1.3–4.9)	3/32 (9)
	CT-alone	27	<65 y: 20 (74) [†] ≥65 y: 7 (26) [†]	24 (89)	6 (22)	16 (60)	5 (16)	13 (48)	9 (36)	6.5 (3.9–9.1)	2.0 (1.7–3.3)	1/27 (4)
Palle 2017 [21]	Tmab + CT	39	61 (17–80)	32 (82)	8 (20)	34 (87)	19 (49)**	12 (31)	8 (20)	12.6 (5.5–18.5)	4.4 (2.4–5.6)	6/39 (17)
	CT-alone	65	59 (34–80)	50 (77)	15 (23)	49 (75)	48 (74)**	11 (17)	6 (9)	6.1 (4.8–8.3)	2.3 (2.0–3.0)	3/65 (5)
Makiyama 2017 [17]	Tmab + CT	59	57 (25–83)	46 (78)	6 (10)	NA	NA	NA	NA	12.8 (9.0–16.5)	NA	NA
	CT-alone	26	59 (38–85)	23 (88)	1 (4)	NA	NA	NA	NA	7.9 (5.1–10.7)	NA	NA
Makiyama 2018 [12]	Tmab + CT	44	65 (50–89)	32 (73)	2 (4)	33 (76)	0 (0)	44 (100)	0 (0)	10.2 (7.9–12.8)	3.7 (2.8–4.5)	13/39 (33)
	CT-alone	45	67 (33–81)	39 (87)	2 (4)	34 (76)	0 (0)	45 (100)	0 (0)	9.9 (7.6–13.1)	3.2 (2.9–3.5)	12/38 (32)

95% CI: 95% confidence interval; CT: chemotherapy; IHC: immunohistochemistry; Iri: irinotecan; n: number of patients with a complete or partial response; N: sample size; NA: not available; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PS: performance status; Plat: platinum; Tax: taxane; Tmab: trastuzumab; y: years.

[†]Age was expressed as <65 or ≥65 years.

*All patients received irinotecan, taxane, and platinum as single agents.

**All patients received FOLFIRI (irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin).

Qualität der Studien:

- The quality of all three published cohort studies was rated as high, the quality of the cohort study reported as conference presentation was rated as moderate. In addition, the risk of bias of the RCT was rated as unclear.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis showed that trastuzumab plus chemotherapy did not prolonged OS [HR = 0.72, 95% confidence interval (95% CI): 0.47–1.08, p=.11).
- PFS was longer with trastuzumab plus chemotherapy compared to chemotherapy-alone (HR = 0.64, 95% CI = 0.45–0.91, p<.05).
- There was no significant difference in ORR between the trastuzumab plus chemotherapy-group and the chemotherapy-alone group (ORR = 19.1% versus ORR = 13.4%, p=.13) and no significant differences in grade 3/4 and grade 1/2 adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that patients who progressed on first-line trastuzumab-based therapy but of whom trastuzumab was continued in second-line and added to chemotherapy did not show longer OS or a higher ORR compared to patients receiving second-line chemotherapy-alone. However, PFS was prolonged and trastuzumab was not associated with additional safety concerns. In absence of available second-line HER2-targeted agents, a large prospective RCT should investigate if continuation of trastuzumab might be an attractive strategy, as this meta-analysis was mostly based on non-randomized studies and a RCT with a small sample size.

Ni, X. et al., 2020 [13].

The safety and efficacy of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in the treatment of previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis of prospective clinical trials.

Fragestellung

to assess the safety and efficacy of anti-PD-1/antiPD-L1 antibody for previously treated advanced GC/GEJC patients.

Methodik

Population:

- advanced GC/GEJC patients

Intervention/Komparator:

- anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse effects (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science and ClinicalTrials.gov were searched to obtain the relevant records with no language restrictions (last search, February 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies involving 1388 participants

Charakteristika der Population:

Table 1 The characteristics of included studies.

Study	Clinical Trials.gov, number	Phase	Study design	n	Treatment setting	Treatment line	ORR (%)	DCR (%)	≥ Grade 3 AEs (%)	Median OS (month)	12-month OS rate (%)
Muro, K. 2016 KEYNOTE-012	NCT01848834	Ib	Single-arm	39	Pembrolizumab 10 mg/kg Q2 W	First-line	22(8/39)	33.0	12.8(5/39)	11.4	42
Kang, Y.K. 2017 ONO-4584-12, ATTRACTION-2	NCT02267343	III	RCT	330	Nivolumab 3 mg/kg Q2 W	Third-line	11.2(30/268)	40.3	10.3(34/330)	5.3	26.2
				163	Placebo 3 mg/kg Q2 W	NA	NA	NA	4.3(7/163)	4.1	10.9
Wainberg, Z.A. 2017 KEYNOTE-059(cohort 3)	NCT02335411	II	Single-arm	31	Pembrolizumab 200 mg Q3 W	First-line	26(8/31)	NA	22.5(7/31)	3.0	61.7
Chung, H.C. 2019 JAVELIN Solid Tumor	NCT01772004	I	Dose-escalation	150	Avelumab 10 mg/kg Q2 W	First-line or second-line	6.67(10/150)	45.3	8.7(13/150)	2.2	NA
Fuchs, C.S. 2018 KEYNOTE-059 (cohort-1)	NCT02335411	II	Single-arm	259	Pembrolizumab 200 mg Q3 W	Third-line	11.6(30/259)	27.0	17.7(46/259)	2.0	23.4
Janjigian, Y.Y. 2018 CheckMate-032	NCT01928394	I/II	Dose-escalation	59	Nivolumab 3 mg/kg Q2 W	Second-line	12(7/59)	32.0	16.9(10/59)	1.4	39
Shitara, K. 2018 KEYNOTE-061	NCT02370498	III	RCT	296	Pembrolizumab 200 mg Q3 W	Second-line	11.1(33/296)	20.7	14.2(42/296)	1.6	40

Table 1 (Continued)

Study	Clinical Trials.gov, number	Phase	Study design	n	Treatment setting	Treatment line	ORR (%)	DCR (%)	≥ Grade 3 AEs (%)	Median OS (month)	12-month OS rate (%)
				296	Paclitaxel 80 mg/m ² 1,8,15days of 4-weeks cycles	Second-line	12.5(37/296)	NA	32.4(96/296)	4.2	27
Doi, T. 2018 JAVELIN Solid Tumor JPN trial	NCT01943461	I	Single-arm	40	Avelumab 10 mg/kg Q2 W	Third-line	4(4/40)	52.5	3(3/40)	9.1	31
Bang, Y.J. 2018 JAVELIN Gastric 300	NCT02625623	III	RCT	184	Avelumab 10 mg/kg Q2 W	Third-line	4(4/184)	22.2	17(17/184)	4.6	NA
				186	Paclitaxel 80 mg/m ² or irinotecan 150 mg/m ² 1,8,15days of 4-weeks cycles	Third-line	8(8/186)	44.1	56(56/186)	5	NA

n: number of patients; RCT: randomized controlled trials; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; AEs: adverse-effects; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NA: not available.

Qualität der Studien:

- overall risk of bias is on low-risk

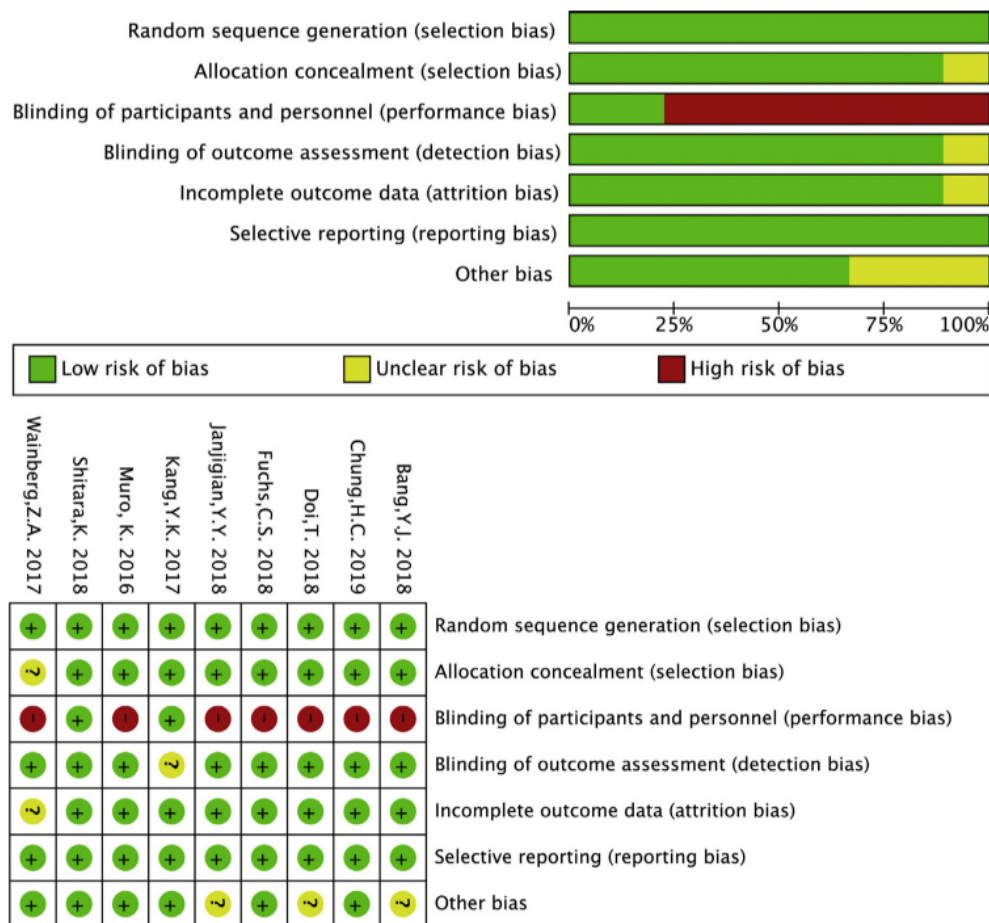


Figure 6 The risk of bias graph and the risk of bias summary.

Studienergebnisse:

- The pooled ORR, DCR, OS rate (6 month), PFS rate (6 month), OS rate (12 month) and PFS rate (12 month) were 10% (95% confidence interval [CI]: 6%—14%), 32% (95%CI: 25%—38%), 52% (95%CI: 44%—61%), 18% (95%CI: 13%—24%), 40% (95%CI: 31%—48%) and 8% (95%CI: 5%—10%), respectively.
- Grade ≥ 3 AEs rate was 12% (95% CI: 10%-15%). Programmed death ligand 1 (PD-L1) positive cases had higher rate of ORR (odds ratio [OR]: 3.75, 95%CI: 2.09—6.74, P = 0.58) compared with negative cases.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results indicated that anti-PD-1/anti-PDL1 antibody therapy has an effectual anti-tumor activity and controllable AEs in advanced GC/GEJC patients. Furthermore, overexpression of PD-L1 in advanced GC/GEJC patients had better ORR from anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Services, 2020 [1].

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A formal review of the guideline will be conducted in 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: 2020 (This guideline was originally developed in 2010)

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

HER2 Normal:

- Preferred
 - Oxaliplatin/fluoropyrimidine or FOLFIRI [Level of evidence: I]
 - i. A network meta-analysis of systemic therapy for advanced gastric cancer demonstrated that anthracycline triplet chemotherapy and docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5FU) triplets showed no benefit over fluoropyrimidine (FP: 5-fluorouracil (5FU) or capecitabine) doublets for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), and increased toxicity was noted.
 - ii. A fluoropyrimidine doublet containing oxaliplatin or irinotecan significantly improved overall survival compared with a fluoropyrimidine plus cisplatin (for a fluoropyrimidine plus irinotecan, the HR for death was 0.85, 95% CI 0.71-0.99; for a fluoropyrimidine plus oxaliplatin, the HR was 0.83, 95% CI 0.71-0.98). The cisplatin-fluoropyrimidine doublet was also associated with more grade 3 or 4 toxicity.

FOLFOX/CAPOX Four phase III trials have compared oxaliplatin to cisplatin based regimens (including ECF) suggesting similar efficacy. A meta-analysis of the REAL-2 trial and two randomized phase II trials comparing oxaliplatin to cisplatin based regimens demonstrated that oxaliplatin was associated with significant improvements in PFS (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98) and overall survival (HR for death 0.88, 95% CI 0.78-0.99), and with less neutropenia, anemia, alopecia, and thromboembolic events, but with more neurotoxicity and diarrhea.

FOLFIRI

- i. Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/m² IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/m² as 46 hour infusion) every 2 weeks.
- ii. FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m² twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.
- iii. FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, p = 0.008). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.
- iv. Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

Palliative Chemotherapy Options (Established in the REAL-2 Clinical Trial) include:

Triplet regimens with anthracyclines are historically considered as options, but no longer preferred due to increased rates of toxicity, without clear improvements in PFS or OS.

- i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two to five hours) are

administered on day one, and Capecitabine 625 mg/m² PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.

ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two to five hours) are administered on day one, and 5-Fluorouracil (200 mg/m²/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter (“CVC”), peripherally inserted central catheter (“PICC line”), or port.

iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).

iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI 95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

HER2 Positive:

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/m² IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m² po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/m² continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI 95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI 95% 0.60-0.91, p = 0.0046).²⁸ In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI 95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI 95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI

- In patients who have a contraindication to a platinum/fluoropyrimidine combination, or FOLFIRI, the following regimen may be considered as an alternative but it does not have the same degree of survival benefit: a. ELF: Three-week cycles where Etoposide (120 mg/m² IV), Leucovorin (300 mg/m² IV), and 5-Fluorouracil (500 mg/m² IV) are administered on days one, two, and three.

Stage IV (Second Line)

Combination Systemic Therapy

i. In patients with a preserved performance status, modest benefits have been achieved with second-line chemotherapy. For patients who are fit enough, combination systemic therapy is preferred.

Options include:

- a. Paclitaxel 80 mg/m² on days 1, 8, 15 every 4 weeks with Ramucirumab 8 mg/kg IV days 1, 15
 1. Compared to Paclitaxel alone, in patients with ECOG 0-1 the addition of Ramucirumab significantly improved overall survival (7.6 months *versus* 9.6 months, HR 0.807, CI_{95%} 0.678-0.962, *p* = 0.017)³⁰ [Level of evidence: I]
 2. Similar time to deterioration in performance status was reported in the paclitaxel arm and the paclitaxel plus ramucirumab arm (*p*=0.0941) according to QLQ-C30 scales. EQ-5D scores were comparable between treatment arms, stable during treatment, and worsened at discontinuation.^{25,31}
- b. FOLFIRI as above can be considered in the second line setting, after a fluoropyrimide/platinum combination.²⁵
- c. A fluoropyrimidine/platinum combination such as FOLFOX or CAPOX can be considered in the second line setting after FOLFIRI.²⁵ While combinations like ECX, EOX, ECF or EOF have more direct evidence in this setting, it is reasonable to omit the anthracycline in the second line setting due to the added toxicities and lack of increased efficacy observed in the first line setting.^{19,25}

Single Agent Systemic Therapy:

- i. Paclitaxel 80 mg/m² IV on days one, eight, and fifteen every four weeks [Level of evidence: I]
 - a. Paclitaxel is equivalent to Irinotecan every 2 weeks³² in terms of median overall survival (8.4 months for Irinotecan *versus* 9.5 months for Paclitaxel, HR 1.132, CI_{95%} 0.86-1.49, *p* = 0.38); median progression-free survival (2.3 months for Irinotecan and 3.6 months for Paclitaxel, HR 1.14, CI_{95%} 0.88-1.49, *p* = 0.33); and overall response rate (13.6% for Irinotecan and 20.9% for Paclitaxel, *p* = 0.20). However, Paclitaxel confers less grade 3/4 neutropenia (28.7% *versus* 39.1%), anemia (21.3% *versus* 30.0%), anorexia (7.4% *versus* 17.3%), and fatigue (6.5% *versus* 12.7%).
- ii. Irinotecan 250 to 350 mg/m² IV every three weeks or 150mg/m² IV every two weeks [Level of evidence: I]
 - a. Irinotecan 250 to 350 mg/m² IV three weeks demonstrated a median overall survival of 4.0 months *versus* 2.4 months, (HR 0.48, CI_{95%} 0.25-0.92, *p* = 0.012) compared to best supportive care.³³
 - b. Irinotecan 150 mg/m² IV every two weeks (or Docetaxel) demonstrated a median overall survival of 5.3 months *versus* 3.8 months, HR 0.657, CI_{95%} 0.485-0.891, *p* = 0.007 compared to best supportive care.³⁴
- iii. Docetaxel 60 or 75 mg/m² IV every three weeks [Level of evidence: I]
 - a. Docetaxel 60 mg/m² IV every three weeks or Irinotecan improves overall survival when

compared with best supportive care (5.3 months *versus* 3.8 months, HR 0.657, CI_{95%} 0.485-0.891, $p = 0.007$).³⁴

b. Docetaxel 75 mg/m² IV every three weeks improves overall survival (5.2 months *versus* 3.6 months, HR 0.67, CI_{95%} 0.49-0.92, $p = 0.01$) and pain scores when compared with best supportive care.³⁵

iv. Ramucirumab 8mg/kg IV every 2 weeks [Level of evidence: I]

a. This improved overall survival when compared to best supportive care (5.2 versus 3.8 months, multivariable HR 0.774, CI_{95%} 0.605-0.991, $p = 0.042$) with no difference in quality of life scores at 6 weeks.³⁶ Patients enrolled in the study had an ECOG 0-1 and Ramucirumab was also associated with a delay to median time to deterioration of performance status. Ramucirumab is not currently funded for single agent use.

Stage IV (Third Line)

i. TAS-102 (Trifluridine/tipiracil) 35 mg/m² po twice daily on days 1-5 and days 8-12 every 28 days [Level of evidence: I]

ii. In patients with an ECOG 0-1 who had received 2 or more lines of systemic therapy, TAS-102 demonstrated an improvement in median overall survival to 5.7 months from 3.6 months, compared to placebo (HR 0.69, CI_{95%} 0.56-0.85, $p = 0.00029$, two-sided $p=0.00058$).³⁷

iii. Higher rates of grade 3 or higher were observed with TAS-102 in terms of neutropenia (n=114, 35=4%) and anemia (n=64, 19%), while with placebo abdominal pain (n=15, 9%) and general deterioration of physical health (n=15, 9%) were more common. No differences were seen in quality of life between patients treated with TAS-102 and placebo.

iv. TAS-102 is not currently funded, but has been approved by pCODR [[link](#)].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [10].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

Zielsetzung

In der Leitlinie "Ösophaguskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Zu insgesamt 22 Fragestellungen wurden im Rahmen der Aktualisierung 2017-2018 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei Publikationen seit 2013. Die Suchen wurden in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library zwischen dem 24.07.2017 und dem 04.08.2017 durchgeführt.

LoE

Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009
(siehe Anhang Tabelle 1)

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

Empfehlungen

Palliative Chemotherapie: Zweitlinientherapie

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte eine systemische Zweitlinientherapie durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Das Behandlungsschema richtet sich nach der jeweiligen Vortherapie. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit, der Zeit bis zur Tumorprogression und der Erhalt der Lebensqualität.

Es gibt inzwischen mehrere Phase-III-Studien, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und zum Teil Erhalt der Lebensqualität unter Zweitlinientherapie zeigen. Dies gilt für die folgenden zytotoxischen Einzelsubstanzen Irinotecan, Paclitaxel, und Docetaxel [522-524]

sowie neuerdings für den VEGFR2-Antikörper Ramucirumab alleine (kaum Nebenwirkungen) oder in Kombination mit Paclitaxel [525, 526] (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 9.7.). Durch die gute Datenlage ist die Empfehlung mit „sollte“ gerechtfertigt. Die Wortwahl „systemische Zweitlinientherapie“ wird anstelle von „Zweit-Chemotherapie“ angewandt weil Ramucirumab keine Chemotherapie ist. Irinotecan, Paclitaxel, und Docetaxel sind als Zweit-Chemotherapie des Ösophaguskarzinoms nicht zugelassen.

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Es gibt keine belastbaren Daten, die eine Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zeigen. Es existieren kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxane, Platinderivate und Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C [527]. Daher wurde hier nur eine „kann“-Empfehlung ausgesprochen. Valide Therapieziele können auch nicht formuliert werden, da es sich hierbei stets um individuelles Vorgehen handelt. „Symptom-Kontrolle wäre ein theoretisches Ziel, da weder OS-Verlängerung noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind. Das Behandlungsschema sollte sich jedoch nach der jeweiligen Vortherapie richten.

Stellenwert der "Targeted Therapy"

9.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	Aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).	
	Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Magenkarzinom [18]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwiesen (FISH+). Zugelassen in Europa ist der Antikörper allerdings nur, wenn die Tumoren IHC3+ oder IHC2+ und FISH+. Interessanterweise scheinen die AEG I Tumoren, d. h. die distalen Adenokarzinome des Ösophagus (Barrettkarzinome) besonders häufig HER2 positiv zu sein [18, 228].

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und

Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Jacob-Studie, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>). Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 p=0,0565). Damit ergibt sich derzeit keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>).

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Registernummer 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011;49(04):461-531.

[53] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-1472.

[111] Lerut T, Stordeur S, Verleye L, Vlayen J. Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer – update 2012.

[127] Network, S.I.G. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006.

[228] Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-97.

[316] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 2011;49(4):461-531.

[404] Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015;18:550-563.

[498] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.

[499] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261-267.

[500] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):1996-2004.

[501] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-4997.

[502] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-1553.

[503] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1435-1442.

[504] Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-673.

[505] Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20(9):1529-1534.

[506] Lutz MP, Wilke H, Wagener DJT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2580-2585.

- [507] Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882-1887.
- [508] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. 2011.
- [509] Xiang XJ, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, Feng M, et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2012;58(1):1-7.
- [510] Catalano V, Bissonni R, Graziano F, Giordani P, Alessandrini P, Baldelli AM, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 2013;16(3):411-419.
- [511] Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49(4):835-842.
- [512] Hall PS, Lord SR, Collinson M, Marshall H, Jones M, Lowe C, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer* 2017;116(4):472-478.
- [513] Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2705-2714.
- [514] NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress. National Comprehensive Cancer Network. 1999.
- [522] Thuss-Patience, P.C., 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): p. 2306-14.
- [523] Hironaka, S., et al., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(35): p. 4438-44.
- [524] Ford, H.E., 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): p. 78-86.
- [525] Fuchs, C.S., et al., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2014. 383(9911): p. 31-9.
- [526] Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1224-35.
- [527] Thallinger, C.M., M. Raderer, and M. Hejna, Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(35): p. 4709-14.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [9].

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL
- Zeitraum: 01/2012- 03/2017 (letzte Aktualisierung AG2: 26.09.2017)

LoE/GoR

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Informationen zu Mikrosatelliten-Instabilität:

13.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität kann nach Ausschöpfung zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden.	
	Starker Konsens (100%), 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)	

13.15.	Konsensbasiertes Statement	Modifiziert 2019
EK	Der Stellenwert einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bei unselektierten Patienten unklar.	
	Konsens (93%), 4 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)	

Hintergrund

In der Therapie des Magenkarzinoms befinden sich derzeit zahlreiche ImmunCheckpoint-Inhibitoren, so z.B. Antikörper gegen PD-1 (Pembrolizumab und Nivolumab) gegen PD-L1 Avelumab, Atezolizumab und Durvalumab, in klinischer Erprobung.

(...) Status bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität bzw. defizientem Mismatch-repair-System („MSI high“- bzw. „dMMR“-Status)

Im Mai 2017 hat die U.S. Food and Drug Administration Pembrolizumab zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten mit irresektablen oder metastasierten Tumoren mit MSI-high-Status, bzw. defizientem Mismatch-repair-System, wenn keine sonstige sinnvolle („satisfactory“) Therapiealternative besteht. Diese Zulassung gründet sich auf einer Studie beim kolorektalen Karzinom, die unter einer Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, und Irinotecan progredient waren, sowie auf die Daten aus fünf weiteren, einarmigen, unkontrollierten Multikohorten-Studien, in die 90 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 59 Patienten mit insgesamt 14 weiteren Tumorentitäten eingeschlossen waren [376, 739, 740]. In der Kohorte 1 der KEYNOTE-059 Studie [729], bei Patienten mit gastroösophagealem Adenokarzinom in der Dritt- und Viertliniensituation und Therapie mit Pembrolizumab, wurde über 7 Patienten mit MSIhigh Status berichtet (7 von 174 hierfür getestet =4%). Von diesen hatten 57% ein objektives Ansprechen (davon 14% CR), im Vergleich dazu betragen die Ansprechraten (wie oben erwähnt) bei PD-L1 Positivität 15,5 (bzw. bei Negativität 6,4). Die Krankheitskontrollrate bei MSI-high betrug 71,4%. Dies bestätigt die hohe Immunogenität von MSI-high-Tumoren und den besonderen Nutzen von Checkpointinhibitoren bei diesen Patienten. (...)

(...) Fazit: Immuncheckpoint-Inhibitoren sind in verschiedenen Studien bei ösophagogastralen Adenokarzinomen untersucht und zeigen bei einer Subgruppe von Patienten eine deutliche Aktivität. Bisläng lässt sich mit prädiktiven Biomarkern diese Subgruppe nur ungenügend definieren. Patienten mit MSI-high-Status scheinen jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung anzusprechen. (...)

Medikamentöse Tumorthherapie

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [609, 638-658]	
	Starker Konsens (96%)	
12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]	
	Starker Konsens (100%)	
12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

12.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.	
0	Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Starker Konsens (100%)	
12.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Konsens (86%)	
12.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 17: Randomisierte Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapie- Regime	Ansprechrate	Medianes Gesamtüberleben
Van Cutsem [679]	445	DCF vs. CF	36,7% vs. 25,4%	9,2 Monate vs. 8,2 Monate
Lorenzen [687]	60	T-PLF	47%	17,3 Monate *
Al Batran [665]	59	FLOT	57,7%	11,1 Monate
Shah [685]	85	mDCF vs. DCF	49% vs. 33%	18,8 Monate vs. 12,6 Monate

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

12.10.	Evidenzbaiserte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 18: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien [638]

Referenz	Patienten N =	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Al-Batran [542]	112	FLO	34,8%	10,7 Monate
	106	FLP	24,5%	8,8 Monate
Al-Batran [542] Subgruppe >64 Jahre	46	FLO	41,3%	13,9 Monate
	48	FLP	16,7%	7,2 Monate
Cunningham [540]	245	ECF	42,4%	9,3 Monate
	244	EOX	47,9%	11,2 Monate

12.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 19: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

Studie	Patienten N=	Therapieregime	Ansprechrte	Medianes Überleben
Cunningham [540]	480	Capecitabin-haltig ECX oder EOX	44,6%	10,9 Monate
Cunningham [540]	484	5-FU-haltig ECF oder EOF	39,4%	9,6 Monate
Kang [539]	160	XP Capecitabin/Cisplatin	41%	10,5 Monate
Kang [539]	156	FP 5-FU/Cisplatin	29%	9,5 Monate
Ajani [690]	527	SP S-1/Cisplatin	29,1%	8,6 Monate
Ajani [690]	526	FP 5-FU/Cisplatin	31,9%	7,9 Monate

Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2- Überexpression/-Amplifikation

12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	



12.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [693]	
	Starker Konsens (100%)	

Zweitlinientherapie

12.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%)	

12.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad B	Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. * = off-Label Use	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%) – 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

Tabelle 20: Randomisierte Phase III-Studien zur Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms

Autor	Patienten N=	Vergleichsarme	Medianes Überleben	Hazard Ratio
Thuss-Patience [659]	40	Irinotecan vs. BSC	4,0 Monate 2,4 Monate p=0,012	0,48
Kang [694]	202	Irinotecan /Docetaxel vs. BSC	5,3 Monate 3,8 Monate p=0,007	0,657
Ford [696]	168	Docetaxel vs. BSC	5,2 Monate 3,6 Monate p=0,001	0,67
Hironaka [697]	223	Paclitaxel vs. Irinotecan	9,5 Monate 8,4 Monate p=0,38	-
Fuchs [698]	355	Ramucirumab vs. Placebo (2:1)	5,2 Monate 3,8 Monate p=0,047	0,776
Wilke [699]	665	Paclitaxel + Ramucirumab vs. Paclitaxel + Placebo (2:1)	9,6 Monate 7,4 Monate p=0,017	0,807

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [12].

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Zielsetzung

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

Methodik
Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.

LoE

Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. [...] When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

[...] the word "offer" was used for strong recommendations and "consider" for weak recommendations.

Empfehlungen

Second-line palliative chemotherapy

9.3.8 Recommendations

Second-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

37. Consider second-line palliative chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

38. Discuss the risks, benefits and treatment consequences of second-line palliative chemotherapy for oesophago-gastric cancer with the person and those who are important to them (as appropriate). Cover:

- how different treatments can have similar effectiveness but different side effects
- how the treatments are given
- if the person has any preference for one treatment over another.

39. Consider a clinical trial (if a suitable one is available) as an alternative to second-line chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

9.3.6 Evidence statements

9.3.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of overall survival came from 15 randomised trials including 3442 patients and comparing 13 treatments. Almost all treatments appeared to improve overall survival compared to best supportive care alone, though only seven were clinically significant. Docetaxel + fluoropyrimidine was most likely to be the most effective treatment, however, it was only tested on 12 participants.

9.3.6.2 Progression free survival

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of progression free survival came from 11 randomised trials including 2131 patients and comparing 11 treatments. For PFS, results were less clear than for OS as there were slightly fewer studies included and the direct estimates tended to be more imprecise than for OS. The only treatment that appeared to be significantly better than placebo was docetaxel, although fluoropyrimidine and Irinotecan + cisplatin did reasonable effectiveness compared to the other treatments

9.3.6.3 Nausea (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of nausea during second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. None of the odds ratios for patients reporting experiencing nausea was clinically significant, and there was considerable uncertainty in results, mainly due to the low event rates.

9.3.6.4 Neutropaenic sepsis (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of neutropaenic sepsis during second line chemotherapy came from 12 randomised trials including 1505 patients and comparing 14 treatments. There was very little information for this adverse event due to relatively low event rates. However, placebo / best supportive care was included in this network, and (as expected) it seemed to be better than all other treatments and significantly better than three.

9.3.6.5 Neutropaenia (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of neutropaenia during second line chemotherapy came from 18 randomised trials including patients and comparing 10 treatments. Placebo / best supportive care had the lowest risk of neutropenia and this was significant for four treatments. However, paclitaxel had much lower risk than many other treatments whereas docetaxel + oxaliplatin had higher risk than many others

9.3.6.6 Diarrhoea (grade 3 or greater)

Low quality evidence about the rates of diarrhoea during second line chemotherapy came from 9 randomised trials including 1247 patients and comparing 9 treatments. This was a very sparse network here with relatively few events. Although docetaxel performed fairly well

in comparison to the other treatments and fluoropyrimidine quite poorly these results are very uncertain.

9.3.6.7 Treatment related mortality

Low quality evidence about the rates of mortality related to second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. This was a very small network with very few events and as a result there was serious uncertainty about relative effectiveness.

9.3.7 Evidence to recommendations

9.3.7.1 Relative value placed on the outcomes considered

The most important outcomes considered for this topic were treatment related morbidity and mortality, health-related quality of life and overall survival. Overall survival and health-related quality of life were considered to be important because achieving improvements in these outcomes is the main aim of treatment in this patient group. Treatment related morbidity and mortality are important as chemotherapy is known to have detrimental side-effects.

Taken together, the outcomes characterise the key trade-off between interventions in this patient group. There is the potential for benefits in terms of improved survival and quality of life but this must be weighed against the harms in terms of treatment-related mortality and morbidity and an associated decrease in quality of life.

9.3.7.2 Quality of the evidence

Network meta-analyses (NMA) provided moderate quality evidence that second line chemotherapy improves overall survival compared to best supportive care but low quality evidence about treatment related morbidity and mortality. Second line chemotherapy was associated with an increased risk of neutropaenia compared to best supportive care, but the evidence about nausea, neutropaenic sepsis, diarrhoea and treatment related mortality was uncertain, largely due to low event rates. The group thought here was insufficient evidence to recommend a specific chemotherapy regimen and instead made a general recommendation about second line chemotherapy.

9.3.7.3 Consideration of benefits and harms

The evidence for second-line chemotherapy showed that chemotherapy appeared to improve overall survival compared to supportive care (with median overall survival of 4.4 to 17 months in chemotherapy compared to 3.6 months in supportive care). There was some evidence for increased adverse events such as nausea, neutropaenia and neutropaenic sepsis, although there was some uncertainty around this. The Committee agreed the balance of benefits and harms, and particularly the increase in survival seen in this population, allowed them to recommend second-line palliative chemotherapy but that it should be offered after a discussion of the risks and benefits with the patient.

While the committee agreed that there was enough evidence to recommend second-line chemotherapy, they did not think that the evidence was strong enough to be able to recommend one chemotherapy regimen over another.

The Committee considered that the recommendations are unlikely to significantly change practice and so the primary benefit of the recommendation is that it should encourage shared decision making and ensure that an informed discussion takes place with the patient. The use of second line chemotherapy could potentially improve survival and quality of life in some patients but this must be balanced against the potential for a diminished quality of life as a

result of treatment morbidity. However, it should be noted that the changes in quality of life are hypothesised since there was no evidence identified on this outcome.

There are some patients who may not benefit from treatment. Therefore, the recommendations suggest an individualised approach to treatment selection, which should ensure that the harms and benefits are appropriately balanced for each patient.

9.3.7.4 Consideration of economic benefits and harms

Two relevant studies were identified in a literature review of published cost-effectiveness analyses on this topic; Lam et al. 2016 and Meads et al. 2015. The analysis by Lam et al. 2016 suggests that chemotherapy may be a cost-effective alternative to palliative care. However the analysis was only partially applicable to the decision problem in the UK setting as they were based on the health care perspective of the United States. The analysis by Meads et al. 2015 suggests that docetaxel is not a cost-effective addition to active symptom control when considering the typical threshold of £20,000 per QALY. If the treatment was deemed to meet the end of life criteria, then the addition of docetaxel may be considered cost-effective at an increased threshold of £50,000 per QALY. However, some potentially serious limitations were identified in the analysis (including uncertainty around some of the cost estimates). Overall, the analyses indicate that chemotherapy may be cost-effective in this setting but further research is required before drawing decisive conclusions.

The economic implications of this topic were thought to be negligible as the recommendations largely reflect current clinical practice. The recommendations suggest an emphasis on patient discussion, for which there would be an associated cost. However, the committee anticipate that such discussions should already be taking place in practice and so no additional cost is expected in terms of consultation time.

If there are centres where practice is not currently in line with the recommendations then there could be increased costs associated with the use of chemotherapy (and managing the associated side effects). However, the use of chemotherapy would be expected to be cost-effective as the benefits in terms of overall and disease-free survival would be expected to translate into QALY gains.

9.3.7.5 Other considerations

The Committee were aware of the NICE technology appraisal covering ramcurimab, and since there were already NICE recommendations for ramcurimab, it was excluded from consideration in the evidence review.

9.3.7.6 Key conclusions

The Committee agreed that second line chemotherapy could be a useful treatment modality for some patients and so it should be considered. It was also thought important to make it clear that the potential risks and benefits of the treatment should be discussed with the patient to allow an informed decision to be made. This approach should help to ensure that an individualised treatment approach is taken. As this is an area where further research into emerging treatments is being considered it was also thought important to consider entry into clinical trials as an alternative to second line chemotherapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"]
2	[mh Adenocarcinoma]
3	[mh Esophagogastric Junction]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(gastric OR stomach OR esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag*):ti,ab,kw
6	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
7	{AND #5-#6}
8	(siewert*):ti,ab,kw
9	{OR #4, #7-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms/therapy"[mh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
8	#5 AND #6 AND #7
9	siewert*[tiab]
10	#4 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR

	(study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
12	((#11) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms"[mh] OR "Stomach Neoplasms"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	#5 AND #6
8	siewert*[tiab]
9	#4 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
2. **Chan WL, Yuen KK, Siu SW, Lam KO, Kwong DL.** Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced/metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:68-81.
3. **Chen C, Zhang F, Zhou N, Gu YM, Zhang YT, He YD, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1581547.
4. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:27-45.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4245/2020-04-02_AM-RL-XII_TrifluridinTipiracil_D-493_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf.
8. **Huang ZH, Ma XW, Zhang J, Li X, Lai NL, Zhang SX.** Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2018;18(1):1170.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus;

- S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.
11. **Li B, Chen L, Luo HL, Yi FM, Wei YP, Zhang WX.** Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2019;7(5):600-615.
 12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
 13. **Ni X, Xing Y, Sun X, Suo J.** The safety and efficacy of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in the treatment of previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(2):211-222.
 14. **Pan WT, Zhou SN, Pan MX, Luo QY, Zhang L, Yang DJ, et al.** Role of systemic treatment for advanced/metastatic gastric carcinoma in the third-line setting: a bayesian network analysis. *Front Oncol* 2020;10:513.
 15. **Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al.** Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):5319.
 16. **Ter Veer E, van den Ende T, Creemers A, de Waal L, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM.** Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol* 2018;57(12):1599-1604.
 17. **Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, et al.** The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:539-553.
 18. **Zhang D, Wu JR, Duan XJ, Wang KH, Zhao Y, Ni MW, et al.** A bayesian network meta-analysis for identifying the optimal taxane-based chemotherapy regimens for treating gastric cancer. *Front Pharmacol* 2019;10:717.
 19. **Zheng T, Jin J, Zhang Y, Zhou L.** Efficacy and safety of paclitaxel with or without targeted therapy as second-line therapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(25):e20734.
 20. **Zheng Z, Guo Y, Zou CP.** Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e18332.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-071

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Unsere Stellungnahme fokussiert auf Patient*innen mit einem nicht kurativ behandelbarem Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen).

Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Bei Patient*innen mit einem HER2-überexprimierenden Adenokarzinom wird der Chemotherapie-Standard in der Erstlinie mit Trastuzumab kombiniert.

In weiteren Therapieleitlinien gibt es keinen eigenen Standard für HER2+ Adenokarzinome.

Standard bei Patient*innen, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhalten haben, ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von (alphabetische Reihenfolge): Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel, Ramucirumab und Trifluridin/Tipiracil, ggf. auch einer Wiederholung der Erstlinientherapie.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Fragestellung

Wir beschränken uns in dieser Stellungnahme auf Patient*innen mit einem nicht kurativ behandelbarem, HER2+ Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen). Andere, sehr seltene Formen von „Krebs des gaströsophagealen Übergangs“ sind nicht eingeschlossen. Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab [1]. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Patient*innen wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Die aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie sind [2]:

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens - Zweitlinientherapie [2]

12.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%)	
12.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad B	Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. * = off-Label Use	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%) – 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Magenkarzinoms

Kontaktdaten

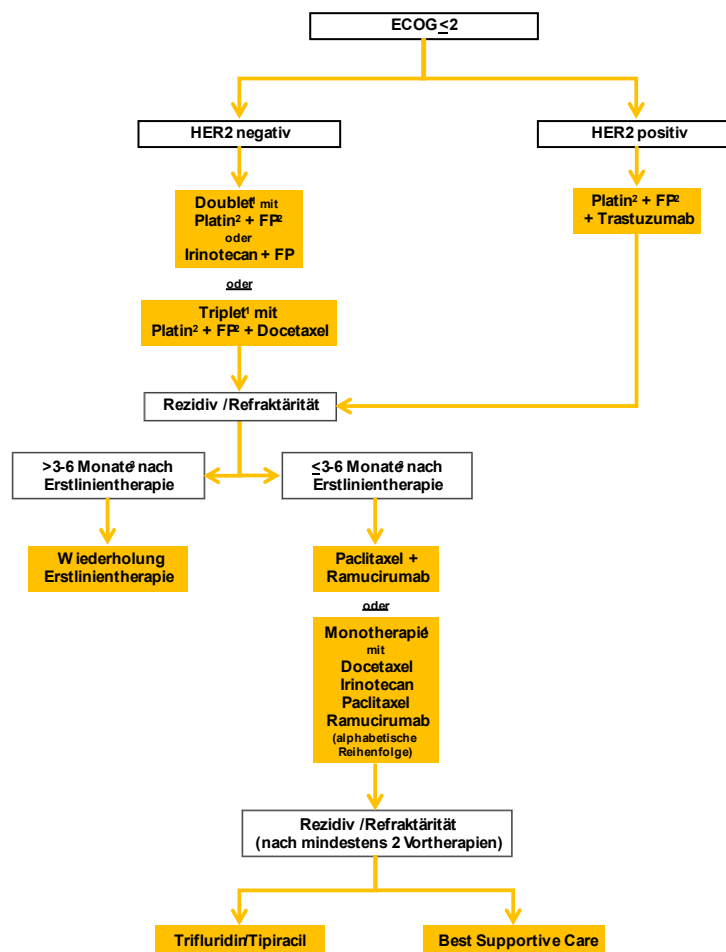
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [* im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes]



Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Bei Patient*innen mit adäquatem Allgemeinzustand (in den Studien definiert als ECOG Performance Status 0-1 oder 0-2) führt eine Zweitlinientherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, besserer Symptomkontrolle und einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeinzustand und Lebensqualität [4]. Die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen umfassen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, jeweils als Monotherapie [5-8]. Die in einer Metaanalyse aggregierte Evidenz dieser Studien bestätigt die signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,63) [9]. Eine randomisierte Phase-3-Studie zeigte dabei einen ähnlich großen Nutzen von Irinotecan im Vergleich zu Paclitaxel [5].

Der gegen VEGFR-2 gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab bewirkte als Monotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Placebo, in der zweiten Behandlungslinie nach Platin und einem Fluoropyrimidin (medianes Überleben 5,2 Monate versus 3,8 Monate, HR 0,776, 95% KI 0,603–0,998; p=0,047) [10]. In Kombination mit Paclitaxel war Ramucirumab in der Zweitlinientherapie wirksamer als Paclitaxel und Placebo (medianes Überleben 9,6 Monate versus 7,4 Monate, HR 0,807 (95% CI 0,678–0,962; p=0,017) [11].

Als Alternative zur Einleitung einer Zweitlinientherapie mit neuen Medikamenten kann bei Patient*innen, die eine Progression nach mehr als 3 Monaten nach Ende einer Erstlinientherapie zeigen, eine Reexposition mit der gleichen Medikamentenkombination durchgeführt werden [12].

Die Keynote-061-Studie, die eine Immuncheckpoint-Blockade (Pembrolizumab) in der zweiten Therapielinie mit einer Standardchemotherapie (Paclitaxel) verglich, zeigte keine Überlegenheit für die Immuncheckpoint-Blockade [12]. In einer Subgruppenanalyse bei Patient*innen mit einem PD-L1 „Combined Positivity Score“ (CPS) von ≥ 1 zeigte sich keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, oder des Gesamtüberlebens (HR 0,82; einseitig p= 0.0421). Zu erwähnen ist allerdings die bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab (therapieassoziierte Toxizitäten Grad ≥ 3 15% vs 35%).

Eine europäische Zulassung für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Magenkarzinom liegt weiterhin nicht vor. Immuncheckpoint-Inhibitoren können deshalb nach aktuellem regulatorischem Stand außerhalb von klinischen Studien in der Zweitlinientherapie nicht zum Einsatz kommen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Der Wert einer Anti-HER2-Therapie ist in dieser Behandlungssituation bisher nicht belegt, und wird nicht empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
3. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al.: Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized

<p>Kontakt Daten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe</p> <p>Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [<i>* im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes</i>]</p>
<p>Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. J Clin Oncol 30:1513-1518, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.4585</p> <p>5. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al.: Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol 31:4438-4444, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5805</p> <p>6. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:78-86, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70549-7</p> <p>7. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D 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 47:2306-2314, 2011. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002</p> <p>8. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M et al.: Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:886-893, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70025-7</p> <p>9. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A et al.: Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. Br J Cancer 114:381-387, 2016. DOI:10.1038/bjc.2015.452</p> <p>10. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 383:31-39, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5</p> <p>11. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1224-1235, 2014.</p>

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),
vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

[DOI:10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)

12. Okines AF, Asghar U, Cunningham D et al.: Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology* 79:150-158, 2010.
[DOI:10.1159/000322114](https://doi.org/10.1159/000322114)

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-066

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Unsere Stellungnahme bezieht sich auf Patienten mit einem nicht kurativ behandelbarem Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen).

Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Bei Patienten mit einem HER2-überexprimierenden Adenokarzinom wird der Chemotherapie-Standard in der Erstlinie mit Trastuzumab kombiniert.

In weiteren Therapieleitlinien gibt es keinen eigenen Standard für HER2+ Adenokarzinome.

Standard bei Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden, ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Trifluridin/Tipiracil.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

Fragestellung

Wir beziehen uns in dieser Stellungnahme auf Patienten mit einem nicht kurativ behandelbarem, HER2+ Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen). Andere, sehr seltene Formen von „Krebs des gastroösophagealen Übergangs“ sind nicht eingeschlossen. Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab [1]. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Die aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie zur Therapie von HER2+ Adenokarzinomen sind [2]:

<p>Kontakt Daten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe</p> <p>Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>		
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden</p>		
12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	
12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) - 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	
<p>Eigene, evidenzbasierte Empfehlungen ab der Drittlinietherapie gibt es in der S3 Leitlinie nicht.</p> <p>Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 1 dargestellt [3].</p> <p><i>Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Magenkarzinoms</i></p>		

Kontaktdaten

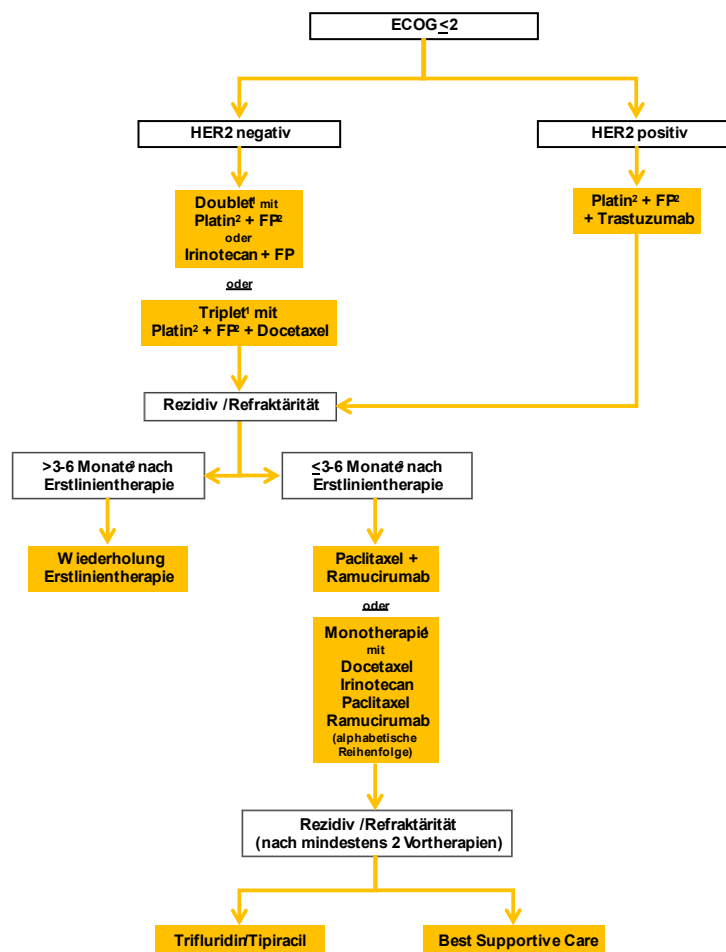
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden



Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

Magenkarzinome haben eine starke molekulare Diversität und oftmals auch eine hohe intratumorale Heterogenität. Bei einigen Magenkarzinomen sind relevante genetische oder epigenetische Treiber der Tumorphathogenese bekannt. Bei HER2-positiven Karzinomen, welche 10%-15% der Gesamtfälle darstellen, hat in der Phase III ToGA-Studie die Hinzunahme von Trastuzumab zu einer Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der Responderate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bewirkt (medianes Überleben 13,8 versus 11,1 Monate, HR 0,74, (95% KI 0,60 – 0,91); $p = 0,0048$) [4]. Der durch Trastuzumab bewirkte Prognosezuwachs war besonders ausgeprägt, wenn HER-2 positive Subgruppen entsprechend Immunhistochemie (IHC) 2+/Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-positiv oder IHC 3+ definiert wurden. Bei diesen Patient*innen war das Gesamtüberleben von median 11,8 Monaten mit alleiniger Chemotherapie auf 16,0 Monate mit Trastuzumab verlängert (HR 0,65 (95% KI 0,51–0,83). Entsprechend der ToGA Studie wurde Trastuzumab in Europa zur Behandlung von Patient*innen mit HER-2 positiven Magenkarzinomen (IHC3+ oder 2+/FISH-positiv) in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin zugelassen. Dieses Schema stellt den empfohlenen Behandlungsstandard dar. Mittlerweile gibt es moderate wissenschaftliche Evidenz aus prospektiven Phase 2 und retrospektiven Fallkontrollstudien, dass Trastuzumab auch in Kombination mit Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie wirksam ist, so dass diese Kombination ebenfalls empfohlen werden kann [5, 6, 7].

Systemische Therapie – mindestens 2 Vortherapien einschl. einer Anti-HER2-Therapie

Bei rezidivierender, refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei Vortherapien richtet sich die patientenindividuelle Therapie nach dem Allgemeinzustand der Patient*innen, der Komorbidität, den Erfahrungen mit der bisherigen Therapie und dem Therapiewunsch. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) steht als zugelassene Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) wurde in einer 2:1 randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase III Studie bei 507 Patient*innen mit einem ECOG Performancestatus 0 oder 1 und mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien und radiologischer Tumorprogression untersucht. Trifluridin/Tipiracil verbesserte signifikant das Gesamtüberleben (HR 0,69; $p < 0,001$) und wurde zufriedenstellend toleriert:

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse traten bei 267 (80%) Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo-Gruppe auf. Die häufigsten Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (n=114 [34%]) und Anämie (n=64 [19%]) in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe sowie abdominelle Schmerzen (n=15 [9%]) und Verschlechterung des Allgemeinzustands (n=15 [9%]) in der Placebo Gruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 143 (43%) Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe und bei 70 (42%) in der Placebo Gruppe berichtet [8]. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) steht als zugelassene Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung.

Eine weitere Option ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, basierend auf den Daten von Phase-II- und Phase-III-Studien [9-13]. Hierbei handelt es sich um einen Off-Label-Use.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_

<p>Kontakt Daten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe</p> <p>Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden</p>
<p>2019-12.pdf</p> <ol style="list-style-type: none">3. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@_@guideline/html/index.html4. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 376:687-697, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X5. Gong J, Liu T, Fan Q et al.: Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. BMC Cancer 16:68, 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2092-96. Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al.: Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. Eur J Cancer 51:482-488, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.0157. Soularue É, Cohen R, Tournigand C et al. for GERCOR: Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. Bull Cancer 102:324-331, 2015. DOI:10.1016/j.bulcan.2014.08.0018. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct 18. pii: S1470-2045(18)30739-3. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-39. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E et al.: Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol 10:2052-2060, 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy26410. Fuchs CS, Doi T, Woo-Jun Jang R et al.: KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. J

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

Clin Oncol. 2017;35(suppl; abstr 4003).
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4003

11. Kang Y-K, Satoh T, Ryu M-H, et al: Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 2. Presented January 19, 2017. <http://www.ascopost.com/issues/february-10-2017/nivolumab-as-salvage-improves-overall-survival-in-gastric-cancer/>
12. Kim St, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. Nat Med. 9:1449-1458, 2018. [DOI:10.1038/s41591-018-0101-z](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0101-z) Epub 2018 Jul 16
13. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018 Jul 14;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. [DOI:10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1)