

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 11 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 11 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 12 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 13 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 12 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Aufbau von Trastuzumab-Deruxtecan: Schematische Darstellung von T-DXd mit chemischer Struktur des spaltbaren Linkers und des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd..... | 7 |
| Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab-Deruxtecan | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADC | Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| DAR | Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper (drug antibody ratio) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid) |
| DXd | Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EU | Europäische Union |
| GEJ | Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction) |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2) |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| mAb | Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody) |
| PK | Populations-Pharmakokinetik |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| T-DXd | Trastuzumab-Deruxtecan |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|------------------------|
| Wirkstoff: | Trastuzumab-Deruxtecan |
| Handelsname: | Enhertu® |
| ATC-Code: | L01FD04 |
| Abkürzung: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|--|------------------|---|---------------------|
| 17253219 | EU/1/20/1508/001 | 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 5 mL Lösung 20 mg/mL Trastuzumab-Deruxtecan | 1 Durchstechflasche |
| Abkürzungen: EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des HER2-positiven Magenkarzinoms

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd, Enhertu[®]) ist als Monotherapie indiziert 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.

HER2-positives Magenkarzinom

Das Magenkarzinom zeichnet sich histologisch durch eine starke intertumorale und intratumorale Heterogenität aus (1). Einer der wenigen Biomarker, die bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ identifiziert wurden und der ein validiertes therapeutisches Zielprotein darstellt, ist der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2).

Die HER2-Proteine gehören zu einer Familie von Rezeptor-Tyrosinkinase, die vielfältige Signalwege mit Auswirkungen auf das Zellwachstum, die Proliferation und das Überleben der Zellen bedingen (2-4). Eine HER2-Überexpression liegt bei rund 20 % aller Magenkarzinome vor (5-7). Die Erfassung des HER2-Status ist bedeutsam für weitere Therapieentscheidungen, da für das HER2-positive Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zielgerichtete HER2-spezifische Therapien zur Verfügung stehen, die in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen werden (8-10).

Die zielgerichtete Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan stellt eine neue und effektive Therapieoption für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ dar. Trastuzumab-Deruxtecan leistet mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der gezielt HER2-positive Tumorzellen wie auch deren benachbarte Tumorzellen angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Struktureller Aufbau von Trastuzumab-Deruxtecan

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein DXd-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), bei dem die Payload Deruxtecan, ein Topoisomerase-I-Inhibitor, über einen enzymatisch spaltbaren Tetrapeptid-Linker an den gegen HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab gebunden ist (siehe Abbildung 2-1) (2, 11, 12).

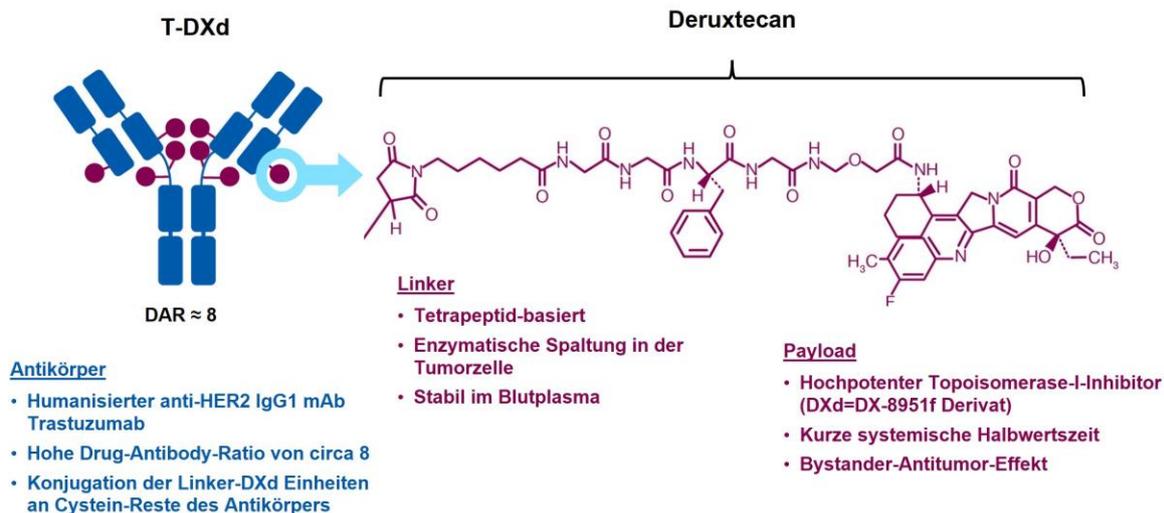


Abbildung 2-1: Aufbau von Trastuzumab-Deruxtecan: Schematische Darstellung von T-DXd mit chemischer Struktur des spaltbaren Linkers und des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd

Abkürzungen: DAR: Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper; DXd: Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IgG1: Immunglobulin G1; mAb: Monoklonaler Antikörper

Quellen: Modifiziert nach (2, 4, 11)

Trastuzumab (Antikörper)

Der gegen HER2-gerichtete Antikörper (MAAL-9001) in T-DXd ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG1κ-Isotyp und entspricht in seiner Aminosäuresequenz demjenigen Trastuzumab, das in verschiedenen zentral-zugelassenen Arzneimitteln enthalten ist (z. B. Herceptin [EMEA/H/C/000278]) (13, 14).

Deruxtecan (Payload)

Als zytotoxischer, gegen die Tumorzellen gerichteter Wirkstoff kommt der hochpotente Topoisomerase-I-Inhibitor Deruxtecan (DXd, MAAA-1181a) zum Einsatz. DXd ist ein Exatecan-Derivat und somit Struktur analogon von Camptothecin. In vitro-Versuche zeigen eine etwa zehnfach höhere inhibitorische Wirkung von DXd ($IC_{50} = 0,31 \mu\text{mol/L}$) auf die Topoisomerase-I im Vergleich zu SN-38 ($IC_{50} = 2,78 \mu\text{mol/L}$), dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, das als Chemotherapeutikum bei einer Vielzahl von Tumoren zum Einsatz kommt (2). Präklinische und klinische Studien belegen eine kurze Halbwertszeit von DXd im Blutkreislauf sowie eine geringe Anreicherung im normalen Gewebe und eine schnelle Ausscheidung aus dem Körper (4, 13, 15). Somit verringert sich die Gefahr einer unspezifischen Schädigung gesunder Körperzellen durch abgespaltenes DXd und begünstigt ein beherrschbares Sicherheitsprofil.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aufgrund seiner chemischen Beschaffenheit und molekularen Größe weist freies DXd eine hohe Membran-Permeabilität auf. Bei der Abspaltung vom ADC verbleibt zunächst eine Amino-Methylen-Einheit am Wirkstoff, die unmittelbar hydrolysiert wird (12, 16). Das freie DXd kann nun sowohl in den Zellkern der Zielzelle als auch durch die Zellmembran in benachbarte Tumorzellen diffundieren. Dieser sogenannte „Bystander-Antitumoreffekt“ führt dazu, dass auch Tumorzellen mit niedriger bzw. fehlender HER2-Expression von der zytotoxischen Wirkung von T-DXd erfasst und abgetötet werden können (16).

Pro ADC sind bis zu acht Moleküle (drug antibody ratio; DAR = 7,7) DXd über je einen Tetrapeptid-basierten spaltbaren Linker gebunden (2, 4).

Linker

Der Linker besteht aus dem Tetrapeptid Maleimid-Glycin-Glycin-L-Phenylalanin-Glycin und einer Aminomethylen-Gruppe, über die ein Molekül DXd gebunden ist (4). Diese Linker-DXd-Einheit (Wirkstoff-Linker-Molekül) wird als MAAA-1162a zusammengefasst. Die ortsspezifische Konjugation von MAAA-1162a mit dem Antikörper findet an vier zuvor reduzierten Disulfidbrücken des Antikörpers statt. Auf diese Weise können maximal acht Wirkstoff-Linker-Moleküle an den Antikörper gebunden werden (4, 17). Der Linker gewährleistet eine hohe Stabilität des ADC im Blutkreislauf und somit eine geringe unspezifische Abspaltung der Payload (12, 18).

Die selektive Spaltung des Linkers und die damit verbundene Freisetzung der Payload erfolgt in der Zelle durch lysosomale Enzyme wie Cathepsin-B und -L. Diese sind in diversen Tumorzellen hoch exprimiert. DXd wird rückstandslos freigesetzt und kann innerhalb der Zelle zum Zellkern diffundieren oder in benachbarte Zellen, unabhängig von deren HER2-Expressionsstärke, eindringen (4, 16).

Wirkmechanismus von Trastuzumab-Deruxtecan

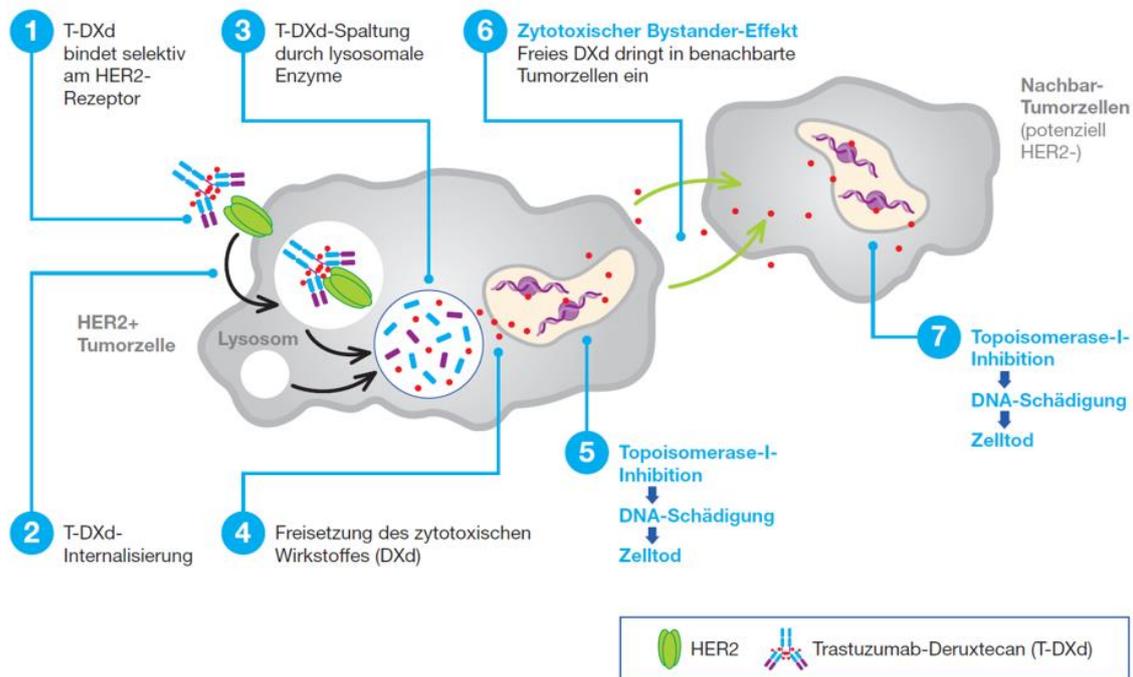


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab-Deruxtecan

Abkürzungen: DNA: Desoxyribonukleinsäure; DXd: Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (11)

T-DXd gelangt über den Blutkreislauf ins Tumorgewebe und bindet dort über seinen spezifischen Antikörper Trastuzumab an den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche der Zieltumorzelle (siehe Abbildung 2-2). Der T-DXd-HER2-Komplex wird nun über Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen und im Lysosom verdaut. Dabei wird DXd mittels Cathepsin-B und -L rückstandsfrei vom Linker abgespalten. Freies DXd kann nun zum Zellkern diffundieren und induziert dort durch Hemmung des Enzyms Topoisomerase-I den Zelltod der Tumorzelle (11, 19).

Die Topoisomerase-I spielt eine entscheidende Rolle bei der Replikation und Transkription der Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid, DNA), indem sie den Torsionskräften entgegenwirkt, die bei der Entspiralisierung der DNA entstehen. Dabei verursacht sie Einzelstrangbrüche und ermöglicht die kontrollierte Rotation des gebrochenen Strangs um den intakten Strang, damit im Rahmen der Neuverknüpfung anschließend wieder ein intakter DNA-Doppelstrang entstehen kann (20). Deruxtecan verhindert die Neuverknüpfung der DNA durch spezifische Bindung an den Topoisomerase-I-DNA-Komplex. Dadurch kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA und schließlich zum Zelltod der Tumorzelle durch Apoptose (21).

Durch seine gute Membran-Permeabilität, diffundiert DXd nach seiner Abspaltung von Trastuzumab auch in benachbarte Tumorzellen und eliminiert diese unabhängig von deren

HER2-Status („Bystander-Antitumoreffekt“) (16). Dieser „Bystander-Antitumoreffekt“ wurde bereits in präklinischen Studien gezeigt, nach deren Ergebnis die Verteilung von Trastuzumab nach der Verabreichung von T-DXd mit der Expression von HER2 im Tumorgewebe korrelierte, sich DXd über die Zeit aber weiter im Tumorgewebe verteilte und dort schließlich auch in HER2-negativen Bereichen detektiert werden konnte (22).

Zusammenfassend können für T-DXd folgende sieben Schlüsseigenschaften definiert werden, die die Grundlage für seine spezifische und hohe Wirksamkeit in HER2-positiven Magentumoren bilden (2, 12, 16, 17):

1. Die Payload DXd eliminiert die Tumorzelle mittels Hemmung der Topoisomerase-I;
2. DXd hat eine bis zu 10-fach höhere Wirksamkeit als bisher bei Tumoren eingesetzte Topoisomerase-I-Inhibitoren;
3. Das hohe Verhältnis von Wirkstoff- zu Antikörpermolekülen von 8:1 ermöglicht den zielgerichteten Transport einer großen Menge der Payload DXd in die Tumorzelle;
4. Das ADC weist eine hohe Stabilität in der systemischen Zirkulation auf und verringert dadurch toxische Effekte, die bei einer hohen systemischen Exposition von freier Payload auftreten würden;
5. Die kurze systemische Halbwertszeit der Payload trägt zu einem guten Sicherheitsprofil von T-DXd bei;
6. Der tumorselektive spaltbare Linker begünstigt die vorrangige Anreicherung des Wirkstoffs in der Tumorzelle;
7. Der „Bystander-Antitumoreffekt“, der sich primär durch die gute Membran-Permeabilität der abgespaltenen Payload erklären lässt, führt zur Eliminierung benachbarter Tumorzellen auch bei niedriger oder fehlender HER2-Expression dieser Zellen.

Populations-Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan

Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass die Pharmakokinetik von T-DXd zwischen ethnischen Gruppen vergleichbar ist. Eine Analyse, die gepoolte Daten aus fünf klinischen Studien mit insgesamt 639 Patient*innen umfasst, charakterisierte die Populations-Pharmakokinetik (PK) von T-DXd und dem freigesetzten Wirkstoff (Topoisomerase-I-Inhibitor MAAA-1181a) bei Patient*innen mit HER2-positivem Brustkrebs oder anderen soliden Tumoren (23). Obwohl einige statistisch signifikante Kovariaten in der Populations-PK-Analyse identifiziert wurden (Land, Tumorgröße, Geschlecht, Formulierung, Alter, Körpergewicht, Albumin), hatte keine Kovariate einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Steady-State-Exposition von intaktem T-DXd oder freigesetztem Wirkstoff. Ebenso ergab die Stratifizierung der Patient*innen nach Land, Abstammung, Nierenfunktion und Leberfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Steady-State-Exposition von intaktem T-DXd oder freigesetztem Wirkstoff. Auf der Grundlage dieser Befunde gibt es keine Empfehlung für eine Dosisanpassung auf der Basis von getesteten Kovariaten oder spezifischen Populationen (23).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zudem wurden in einer Übertragbarkeits-Studie die beschriebenen Populations-PK-Analysen von asiatischen Patient*innen auf individueller Ebene mit Real-World-Kovariaten von Patient*innen aus westlichen Ländern (z. B. Vereinigte Staaten von Amerika [United States of America, USA] und Europäische Union [EU]) mit vorbehandeltem HER2-positivem Magenkarzinom kombiniert. PK-Simulationen zeigten, dass bei Patient*innen mit HER2-positivem vorbehandeltem Magenkarzinom die PK-Expositionen von intaktem T-DXd und freigesetztem Wirkstoff im Allgemeinen zwischen westlichen und japanischen Patient*innen vergleichbar sind (24).

Somit lassen sich die Ergebnisse der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie DESTINY-Gastric01 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, obwohl ausschließlich asiatische Patient*innen eingeschlossen wurden (siehe Modul 4).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben | nein | 12.12.2022 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von T-DXd (Enhertu[®]) zugrunde (25).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. | 18.01.2021 |
| Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. | 11.07.2022 |
| Enhertu wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten 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. | 23.01.2023 |
| Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation von T-DXd (Enhertu[®]) zugrunde (25).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von T-DXd und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Das Anwendungsgebiet sowie Angaben zur Zulassungserteilung von Enhertu[®] wurden der Fachinformation und den Dokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kelly CM, Janjigian YY. The genomics and therapeutics of HER2-positive gastric cancer-from trastuzumab and beyond. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(5):750-62.
2. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-108.
3. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007;26(45):6469-87.
4. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019;67(3):173-85.
5. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghäuser KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch.* 2019;474(5):551-60.
6. Haffner I, Schierle K, Raimundez E, Geier B, Maier D, Hasenauer J, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1468-78.
7. Medizinische Hochschule Hannover. HER2-Monitor. 2022. Verfügbar unter: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor>. [Zugriff am: 14.11.2022]
8. Lordick F, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, Faber G, et al. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom, Stand: August. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 30.11.2022]
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Gastric Cancer Version 2.2022 2022. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. [Zugriff am: 02.12.2022]
10. Leitlinienprogramm Onkologie
(Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe/AWMF). S3-Leitlinie
Magenkarzinom, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019.

- Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.12.2022]
11. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther.* 2018;181:126-42.
 12. Nakada T. Discovery research and translation science of trastuzumab deruxtecan, from non-clinical study to clinical trial. *Translational and Regulatory Sciences.* 2021;3(2):65-71.
 13. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. Enhertu (trastuzumab deruxtecan). EMA/CHMP/636117/2022. 23 June 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2022]
 14. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: August 2021.
 15. Okamoto H, Oitate M, Hagihara K, Shiozawa H, Furuta Y, Ogitani Y, et al. Pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, in HER2-positive tumour-bearing mice. *Xenobiotica.* 2020;50(10):1242-50.
 16. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039-46.
 17. Nakada T, Masuda T, Naito H, Yoshida M, Ashida S, Morita K, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(6):1542-5.
 18. Nagai Y, Oitate M, Shiozawa H, Ando O. Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys. *Xenobiotica.* 2019;49(9):1086-96.
 19. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5).
 20. Pommier Y, Sun Y, Huang SN, Nitiss JL. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):703-21.
 21. Thomas A, Pommier Y. Targeting Topoisomerase I in the Era of Precision Medicine. *Clin Cancer Res.* 2019;25(22):6581-9.
 22. Suzuki M, Yagishita S, Sugihara K, Ogitani Y, Nishikawa T, Ohuchi M, et al. Visualization of Intratumor Pharmacokinetics of [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in HER2 Heterogeneous Model Using Phosphor-integrated Dots Imaging Analysis. *Clin Cancer Res.* 2021;27(14):3970-9.
 23. Yin O, Xiong Y, Endo S, Yoshihara K, Garimella T, AbuTarif M, et al. Population Pharmacokinetics of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Other Solid Tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 2020.
 24. Daiichi Sankyo I. Pharmacometric Analysis Supporting DS-8201a Bridging to a Western HER2-positive Gastric Cancer Population. 2020.
 25. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.