

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd 5,4 mg/kg zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022.....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Azneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler Review
CHF	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz
CR	Komplettes Ansprechen
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13
EQ-5D-5L VAS	Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level Visuelle Analogskala
ERBB2	Erb b2 receptor tyrosine kinase 2
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification-Code
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IVD	<i>In-vitro</i> -Diagnostik
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Linksventrikulären Ejektionsfraktion
MUGA	Multigated Akquisition Scan (Radionukleotid Ventrikulographie)
MW	Mittelwert
n. e.	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NSCLC-SAQ	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom Fragebogen zur Symptombewertung
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGI	Patient Global Impression
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	Partielles Ansprechen
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	Safety-Analysis-Set
SLD	Summe der Durchmesser aller Zielläsionen
STD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TPS	Tumor Proportion Score
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)
Handelsname:	Enhertu®
ATC-Code:	L01FD04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45087
Pharmazentralnummer (PZN)	17253219
ICD-10-GM-Code	C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
Alpha-ID	I102593, I102594, I102595, I104492, I104855, I104907, I105741, I105742, I105743, I105744, I105745, I105746, I105747, I106680, I109558, I110813, I111139, I111154, I111155, I116362, I116363, I116392, I116421, I116422, I116690, I116693, I16099, I16101, I17811, I17812, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I127385, I30009, I30010, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30022, I30023, I30024, I30025, I67012, I67014, I74251, I74254, I74342, I81923, I84703, I84952
ASK-Nummer: Arzneistoffkatalog-Nummer; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification-Code; PZN: Pharmazentralnummer.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.	18.10.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ERBB2: Erb b2 receptor tyrosine kinase 2; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-5: 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. <i>Erweitert zu:</i>	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 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.	12.12.2022
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
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen:</p> <p><u>Teilpopulation 1</u>: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren) <i>oder</i> • Pemetrexed (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> • Nivolumab <i>oder</i> • Pembrolizumab (nur für Erwachsene mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [TPS \geq 1 %]) <i>oder</i> • Atezolizumab <i>oder</i> • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	<u>Teilpopulation 2</u> : Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Death Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.</p>		

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

Am 21. Juli 2023 (2023-B-111) fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. In diesem kam der G-BA zu folgendem Ergebnis:

- Teilpopulation 1: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie
 - Docetaxel (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren)

oder

 - Pemetrexed (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

 - Nivolumab

oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Pembrolizumab (nur für Erwachsene mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [TPS \geq 1 %])
oder
- Atezolizumab
oder
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- Teilpopulation 2: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD(L)1Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD(L)1Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie
 - Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC und erfolgter Vorbehandlung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Die wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen Tumorthherapie sind mittels einer verträglichen und zielgerichteten Behandlung ein hohes Therapieansprechen, das Hinauszögern der Krankheitsprogression und die Verlängerung des Gesamtüberleben zu erreichen, bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und ohne Verschlechterung der Lebensqualität.

Die medizinischen Fortschritte beim NSCLC der letzten Jahren beruhen primär auf der Entwicklung von zielgerichteten Therapien, deren bedeutsame Fortschritte die Therapielandschaft deutlich verändert haben. T-DXd stellt für das HER2-mutierte NSCLC in Deutschland die erste zugelassene zielgerichtete Therapie dar, sodass dieses Patientenkollektiv nun adäquat versorgt werden kann. Darüber hinaus ist T-DXd das erste zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für das Lungenkarzinom in der Europäischen Union, mit mittlerweile der vierten Indikationserweiterung. T-DXd wurde bereits aufgrund der positiven Ergebnisse aus klinischen Studien im AWG in einige versorgungsrelevante Leitlinien aufgenommen. Bis zur Zulassung von T-DXd kamen nur unspezifische Chemo- oder Immuntherapien mit breiter Zulassung zur Behandlung der Patient*innen infrage. Die zur Anwendung kommenden Therapien konnten demnach keinen Nutznachweis bei HER2-mutierten Patient*innen im Rahmen von klinischen Studien, wie z. B. eine Verlängerung des OS aufweisen. Weiterhin sprechen Patient*innen mit einer HER2-Mutation auf diese Therapien nur begrenzt an. Folglich besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) ein hoher therapeutischer Bedarf nach zielgerichteten Therapien, die eine verbesserte Effektivität mit einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil besitzen. Mit T-DXd steht nun somit erstmals eine spezifische, zielgerichtete und effektive Behandlungsoption für HER2-mutierte NSCLC-Patient*innen zur Verfügung. T-DXd als HER2-gerichtete Therapie ist bereits in anderen Indikationen zugelassen und im Versorgungsalltag etabliert (z. B. beim HER2-positiven Magen- und Brustkrebs). Die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd konnte damit bereits in anderen AWGs gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden AWG basiert auf der Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022. DESTINY-Lung02 ist eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase II-Dosisfindungsstudie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg) von T-DXd miteinander vergleicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Behandlungsarm 5,4 mg/kg der Zulassung entsprechend bewertungsrelevant. Anhand des Studiendesigns kann ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden. Die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Lung02 als RCT ist als hoch einzustufen, sodass die Studie einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd erlaubt. Unter Berücksichtigung nur eines bewertungsrelevanten Studienarmes, lässt sich für die Studie DESTINY-Lung02 insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von T-DXd ableiten. Die Auswertungen für die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf dem Full-Analysis-Set (FAS; 102 Patient*innen) und der Sicherheit auf dem Safety-Analysis-Set (SAS; 101 Patient*innen). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 1-7 dargestellt. Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) für die Patient*innen 19,5 Monate (95 %-KI [13,6; n. e.]). Mit bisherigen, nicht HER2-gerichteten Behandlungsoptionen in der Zweitlinie lag das mediane Gesamtüberleben der Patient*innen im AWG bei 10,0 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in der Studie DESTINY-Lung02 67,0 % (95 %-KI [56,3; 75,6]), d. h. in diesem fortgeschrittenen Stadium mit HER2-Mutation und schlechter Krankheitsprognose waren nach einem Jahr zwei Drittel der Patient*innen noch nicht verstorben.

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich aus der klinisch relevanten Gesamtüberlebensdauer in einem bisher nicht untersuchten Patientenkollektiv ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die dokumentierte Progression des fortgeschrittenen NSCLC kann eine Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik bedeuten. Darüber hinaus hat ein Progress auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC, da sich diese in einem Stadium der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankung befinden, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression kann folglich positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen haben. Eine Krankheitsprogression oder Tod trat bei 43,1 % (44/102) der Patient*innen auf. Die mediane Ereigniszeit lag bei 9,9 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]). Die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens (PFS) nach 12 Monaten betrug 44,6 % (95 %-KI [32,8; 55,8]). Bisher lag das mediane PFS für Patient*innen im AWG zwischen 2,8 und 6,9 Monaten.

Tumoransprechen

Bei Patient*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen aus klinischer Sicht essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums. Die bestehende krankheitsbedingte Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Das Tumoransprechen stellt folglich einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar. Mit 49,0 % erreichte fast die Hälfte der Patient*innen (50/102; 95 %-KI [39,0; 59,1]) eine bestätigte objektive Ansprechrates (ORR). Im Vergleich dazu erreichen die bisher verfügbaren, nicht HER2-gerichteten Behandlungsoptionen lediglich objektive Ansprechrates von 0–36,0 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) lag bei 4,2 Monaten (95 %-KI [2,8; n. e.]). Werden allerdings nur die Patient*innen mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) in die Analyse einbezogen, liegt die mediane TTR bei nur 1,8 Monaten. Nur 20 dieser 50 Patient*innen mit bestätigtem Ansprechen (40,0 %) erfuhren eine Krankheitsprogression. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 16,8 Monate (95 %-KI [6,4; n. e.]). Nach einem Jahr lag die Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Ansprechen bei 54,4 % (95 %-KI [37,6; 68,5]).

Zeit bis zur Hospitalisierung

Eine Hospitalisierung ist für Patient*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient*innen, die die stationäre Behandlung notwendig machte. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar; eine dokumentierte Verlängerung der Zeit bis zur Hospitalisierung kann somit erheblich zur Verbesserung der Lebensumstände der Betroffenen beitragen. Einen stationären Aufenthalt benötigten 34/102 der teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen (33,3 %). Zu Monat 12 lag die Wahrscheinlichkeit, keine Hospitalisierung zu benötigen bei 62,6 % (95 %-KI [51,2; 72,0]). Zwei Patient*innen benötigten Intensivpflegeleistungen.

Symptomatik

Die Reduktion tumorassoziiierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Krankheitssymptome belasten die Patient*innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem individuellem Wert für die Patient*innen. Als Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Tumorpatient*innen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dienten in der Studie DESTINY-Lung02 die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, NSCLC-SAQ, PGI und die EQ-5D-5L VAS.

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) und Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13)

Hinsichtlich der Auswertungen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des **EORTC QLQ-C30** hatten unter der Behandlung mit T-DXd, bei Berücksichtigung der klinischen Symptome, zwischen 36,3 % (Schlaflosigkeit) und 65,7 % (Übelkeit/Erbrechen) der Patient*innen ein Ereignis.

Anhand des **EORTC QLQ-LC13** wurden die lungenkarzinomassoziierten Symptome Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm oder Schulter) und Schmerzen (andere) erfasst. Am häufigsten trat die erste Verschlechterung einer Alopezie (68/102 Patient*innen), am seltensten einer Hämoptyse (9/102 Patient*innen) auf.

Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)

Nur 38 Patient*innen (37,3 %) zeigten eine erste Verschlechterung (Responder-schwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite) für den **NSCLC-SAQ Total Score**. Unter den lungenkarzinomassoziierten Symptomen (Husten, Schmerz, Dyspnoe, Fatigue und Appetit) war die Appetitabnahme am häufigsten (52,9 %). Die weiteren Symptome traten mit 41,2 % (Husten sowie Schmerz) bis 48,0 % (Fatigue) in ähnlicher Häufigkeit auf.

Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)

Hinsichtlich des subjektiven Gesundheitszustandes ergab sich eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei insgesamt 33 von 102 Patient*innen (32,4 %).

Patient Global Impression (PGI)

Für den Schweregrad der allgemeinen Tumorsymptome in den letzten sieben Tagen, erfasst anhand des **PGI-S**, berichteten mit 43,1 % der Patient*innen (44/102) weniger als die Hälfte eine Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite.

Fazit Morbidität

Zusammenfassend lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität vor dem Hintergrund der deutlichen Hinauszögerung der Krankheitsprogression um 9,9 Monate im Median, der guten objektiven Ansprechrate von fast 50 %, einem schnellen Therapieansprechen von bis zu 1,8 Monaten, sowie auch eines langanhaltenden Ansprechens und der Stabilisierung der Symptomatik, gemessen anhand mehrerer validierter Instrumente, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin. Die Auswertung des **EORTC QLQ-C30** zeigte bei etwa der Hälfte der Patient*innen im globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen (bzw. bei zwei Drittel hinsichtlich der emotionalen Funktion) keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis der Hinauszögerung der Verschlechterung bzw. des Erhalts der Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd.

Sicherheit

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) kann die betroffenen Patient*innen zusätzlich zu den durch ihre eigentliche Erkrankung verursachten Symptomen physisch und psychisch belasten. Dies kann in der Folge auch zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Folglich ist die Reduktion bzw. Vermeidung therapierelevanter UE ein wichtiges Ziel jeder Behandlung und von besonderer Relevanz für die Patient*innen.

Jegliche UE und nicht schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad < 3) traten bei allen 101 Patient*innen des SAS auf, UE CTCAE Grad ≥ 3 bei 53 Patient*innen. Bei etwa einem Drittel der Patient*innen (37/101) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf, bei 14,9 % der Patient*innen (15/101) führte das UE zum Therapieabbruch.

Präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und linksventrikuläre Dysfunktion. Bei 13 Patient*innen (12,9 %) trat eine adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und lediglich bei einer Patient*in eine linksventrikuläre Dysfunktion (Grad < 3) auf. Vier Patient*innen (4,0 %) hatten eine schwerwiegende, zwei (2,0 %) eine schwere (Grad ≥ 3) und 11/101 (10,9 %) Patient*innen eine nicht schwere (Grad < 3) adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich keine neuen Sicherheitssignale beim HER2-mutierten NSCLC zeigen. Das Sicherheitsprofil von T-DXd ist aufgrund der bereits zugelassenen Indikationen bei anderen Tumorentitäten bekannt. Für die auftretenden Nebenwirkungen existieren bereits etablierte Schemata zur Dosisreduktion. Darüber hinaus sind in der Fachinformation weitere Hinweise und geeignete Maßnahmen beschrieben. Allgemein ist der Umgang mit Nebenwirkungen unter T-DXd in der klinischen Praxis etabliert. UE wie Erbrechen oder ILD, die im Zusammenhang mit T-DXd vermehrt auftreten können, können durch geeignete Maßnahmen wie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe bzw. eine Risikoanamnese im Hinblick auf interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), sorgfältige Aufklärung und strenge Überwachung der Patientin oder des Patienten begegnet werden. Auch in Bezug auf den Erhalt bzw. der verzögerten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich demnach ein konsistentes Bild.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit unter Berücksichtigung des gut handhabbaren Sicherheitsprofils vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ein **Anhaltspunkt für keinen geringeren oder höheren Schaden** für T-DXd.

Subgruppen

Aus der Zulassungsstudie ist lediglich ein Behandlungsarm zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens relevant, sodass die Beurteilung von Subgruppenanalysen wegen der fehlenden Durchführbarkeit von Interaktionstests nicht möglich ist.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd 5,4 mg/kg zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022

Endpunkt	Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	Patient*innen mit Ereignis: 37/102 (36,3 %) Median (Monate): 19,5 95 %-KI: [13,6; n. e.] 1-Jahres-Überlebensrate: 67,0% (95%-KI [56,3; 75,6])	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität		
PFS ^a	Patient*innen mit Ereignis: 44/102 (43,1 %) Monate (Median): 9,9 95 %-KI: [7,4; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Tumoransprechen	<u>ORR^a</u> Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) 95 %-KI: [39,0; 59,1]	
	<u>TTR^a</u> Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 4,2 95 %-KI: [2,8; n. e.] <i>Median bei Patient*innen mit bestätigtem CR oder PR: 1,8 Monate</i>	
	<u>DOR^a</u> Patient*innen mit Ereignis: 20/50 (40,0 %) Median (Monate): 16,8 95 %-KI: [6,4; n. e.]	
	<u>SLD – Beste prozentuale Veränderung (%)</u> Patient*innen mit Ereignis: 99/102 MW (STD): -40,2 (28,6) Median: -39,0	
	<u>DCR^a</u> Patient*innen mit Ereignis: 95/102 (93,1 %) 95 %-KI: [86,4; 97,2]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur Hospitalisierung	Patient*innen mit Ereignis: 34/102 (33,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	<u>Fatigue</u> Patient*innen mit Ereignis: 54/102 (52,9 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [1,4; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Übelkeit/Erbrechen</u> Patient*innen mit Ereignis: 67/102 (65,7 %) Median (Monate): 2,1 95 %-KI: [1,4; 2,9]	
	<u>Schmerz</u> Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 6,2 95 %-KI: [3,5; 12,9]	
	<u>Dyspnoe</u> Patient*innen mit Ereignis: 43/102 (42,2 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [4,1; n. e.]	
	<u>Appetitlosigkeit</u> Patient*innen mit Ereignis: 55/102 (53,9 %) Median (Monate): 2,8 95 %-KI: [2,1; 7,0]	
	<u>Schlaflosigkeit</u> Patient*innen mit Ereignis: 37/102 (36,3 %) Median (Monate): 11,7 95 %-KI: [6,2; n. e.]	
	<u>Obstipation</u> Patient*innen mit Ereignis: 63/102 (61,8 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [2,2; 6,2]	
	<u>Diarrhö</u> Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 4,8 95 %-KI: [3,0; 11,8]	
	<u>Finanzielle Schwierigkeiten</u> Patient*innen mit Ereignis: 24/102 (23,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [13,0; n. e.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	<u>Dyspnoe</u> Patient*innen mit Ereignis: 55/102 (53,9 %) Median (Monate): 3,6 95 %-KI: [1,4; 5,6]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Husten</u> Patient*innen mit Ereignis: 36/102 (35,3 %) Median (Monate): 13,3 95 %-KI: [6,7; n. e.]	
	<u>Bluthusten (Hämoptyse)</u> Patient*innen mit Ereignis: 9/102 (8,8 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Wunder Mund</u> Patient*innen mit Ereignis: 48/102 (47,1 %) Median (Monate): 5,1 95 %-KI: [3,0; 13,2]	
	<u>Dysphagie</u> Patient*innen mit Ereignis: 28/102 (27,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [11,1; n. e.]	
	<u>Periphere Neuropathie</u> Patient*innen mit Ereignis: 39/102 (38,2 %) Median (Monate): 10,6 95 %-KI: [4,7; n. e.]	
	<u>Alopezie</u> Patient*innen mit Ereignis: 68/102 (66,7 %) Median (Monate): 1,5 95 %-KI: [1,4; 2,1]	
	<u>Schmerzen in der Brust</u> Patient*innen mit Ereignis: 23/102 (22,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [13,0; n. e.]	
	<u>Schmerzen in Arm/Schulter</u> Patient*innen mit Ereignis: 24/102 (23,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Schmerzen (andere)</u> Patient*innen mit Ereignis: 45/102 (44,1 %) Median (Monate): 10,8 95 %-KI: [3,4; n. e.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
NSCLC-SAQ (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	<u>NSCLC-SAQ Total Score</u> Patient*innen mit Ereignis: 38/102 (37,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [5,5; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Husten</u> Patient*innen mit Ereignis: 42/102 (41,2 %) Median (Monate): 11,1 95 %-KI: [5,8; n. e.]	
	<u>Schmerz</u> Patient*innen mit Ereignis: 42/102 (41,2 %) Median (Monate): 11,3 95 %-KI: [5,6; n. e.]	
	<u>Dyspnoe</u> Patient*innen mit Ereignis: 45/102 (44,1 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [2,8; n. e.]	
	<u>Fatigue</u> Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 7,0 95 %-KI: [3,0; n. e.]	
	<u>Appetit</u> Patient*innen mit Ereignis: 54/102 (52,9 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [2,0; 7,0]	
EQ-5D-5L VAS	Patient*innen mit Ereignis: 33/102 (32,4 %) Median (Monate): 13,6 95 %-KI: [10,6; n. e.]	
PGI-S (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Patient*innen mit Ereignis: 44/102 (43,1 %) Median (Monate): 9,7 95 %-KI: [3,5; n. e.]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	<u>Globaler Gesundheitsstatus</u> Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 4,9 95 %-KI: [2,9; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Physische Funktion</u> Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 5,5 95 %-KI: [2,3; n. e.]	
	<u>Emotionale Funktion</u> Patient*innen mit Ereignis: 34/102 (33,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [9,9; n. e.]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fortsetzung)	<u>Kognitive Funktion</u> Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [2,9; 11,5]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Soziale Funktion</u> Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 5,5 95 %-KI: [2,2; n. e.]	
	<u>Rollenfunktion</u> Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 7,5 95 %-KI: [2,8; 18,0]	
Sicherheit		
Jegliche UE	Patient*innen mit Ereignis: 101/101 (100,0 %) Median (Monate): 0,1 95 %-KI: [0,1; 0,1]	Anhaltspunkt für keinen geringeren bzw. höheren Schaden
SUE	Patient*innen mit Ereignis: 37/101 (36,6 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [10,1; n. e.]	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Patient*innen mit Ereignis: 53/101 (52,5 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [4,1; n. e.]	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	Patient*innen mit Ereignis: 101/101 (100,0 %) Median (Monate): 0,1 95 %-KI: [0,1; 0,1]	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Patient*innen mit Ereignis: 15/101 (14,9 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [14,5; n. e.]	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	<u>Jegliche UE</u> Patient*innen mit Ereignis: 13/101 (12,9 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>SUE</u> Patient*innen mit Ereignis: 4/101 (4,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u> Patient*innen mit Ereignis: 2/101 (2,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)</u> Patient*innen mit Ereignis: 11/101 (10,9 %)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion	<u>Jegliche UE</u> Patient*innen mit Ereignis: 1/101 (1,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	Anhaltspunkt für keinen geringeren bzw. höheren Schaden
	<u>SUE</u> Patient*innen mit Ereignis: 0/101 (0,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u> Patient*innen mit Ereignis: 0/101 (0,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)</u> Patient*innen mit Ereignis: 1/101 (1,0 %)	
<p>a: Beurteilt gemäß BICR</p> <p>BICR: Verblindeter, unabhängiger zentraler Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L VAS: Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: Nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Fragebogen zur Symptombewertung; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SLD: Summe der Durchmesser aller Zielläsionen; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, besteht aufgrund des palliativen Krankheitsstadiums keine Chance auf eine Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Darüber hinaus wird die per se ungünstige Krankheitsprognose der Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC durch die vorliegende HER2-Mutation zusätzlich verschlechtert. Patient*innen im AWG weisen außerdem einen weit höheren Anteil an Hirnmetastasen auf als unter anderen Treibermutationen, was unter anderem zu dem kürzeren Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation beiträgt.

Für die Patient*innen mit einem HER2-mutierten NSCLC standen bis zur Zulassung von T-DXd keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, sodass dieses Patientenkollektiv bisher nicht adäquat versorgt werden konnte. Der hohe therapeutische Bedarf im AWG ergibt sich jedoch nicht nur aus den generell fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, sondern insbesondere auch dadurch, dass die zum Einsatz kommenden Therapieoptionen die Überlebensraten nicht wesentlich verbessern können, nur unzureichende Ansprechraten bei HER2-mutierten Tumoren zeigen oder nach einem Ansprechen dennoch eine schnelle Krankheitsprogression beobachtet werden kann.

Bisher untersuchte HER2-zielgerichtete Behandlungen haben auf Basis ihrer Studien aktuell noch zu keiner Zulassung geführt. Daraus lässt sich ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen zielgerichteten Therapie ableiten, die bei einem hohen Therapieansprechen die Krankheitsprogression hinauszögern, das Gesamtüberleben verlängern sowie die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten kann.

T-DXd ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches in der Europäischen Union für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen ist. Für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC stellt T-DXd die erste wirksame und verträgliche zielgerichtete Therapieoption dar. Die positiven Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit konnten im Rahmen der multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten klinischen Phase II-Studie DESTINY-Lung02 nachgewiesen werden. Der Stellenwert der Therapie wird dadurch unterstrichen, dass T-DXd bereits vor Zulassung Einzug in deutsche und internationale Leitlinien gefunden hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie DESTINY-Lung02 konnte die Behandlung mit T-DXd bei den teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen im palliativen Therapiesetting mit schlechter Krankheitsprognose klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile erzielen:

- ein klinisch relevantes medianes Gesamtüberleben von 19,5 Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 67,0% sowie eine nachgewiesene Wirksamkeit bei Vorliegen von Hirnmetastasen mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,9 Monaten;
- ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,9 Monaten und damit einhergehend eine relevante Hinauszögerung einer nachfolgenden unspezifischen Therapie;
- ein hohes Therapieansprechen bei 49 % (ORR) der Patient*innen, welches mit einer medianen Dauer von 16,8 Monaten als langanhaltend charakterisiert werden kann sowie mit einem Therapieansprechen von 1,8 Monaten eine schnelle Wirksamkeit bereits nach dem ersten Behandlungszyklus aufweist;
- eine Stabilisierung der Symptomatik sowie ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand unterschiedlicher validierter Fragebögen;
- eine hochwirksame Therapie mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, welche im klinischen Alltag etabliert ist.

Zusammenfassend leistet die Behandlung mit T-DXd durch die bisher noch nie in diesem Patientenkollektiv erreichte mediane Überlebensdauer, das hohe Therapieansprechen, die Stabilisierung der Symptomatik/Lebensqualität und des Gesundheitszustandes bei einem verträglichen Sicherheitsprofil einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs der Patient*innen im AWG. Daher lässt sich für T-DXd als erste zielgerichtete Therapie im AWG auf Basis des bewertungsrelevanten Studienarms ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

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

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

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

Die Zielpopulation von Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie im vorliegenden AWG umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Patient*innen in diesem AWG befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Union for International Cancer Control [UICC]-Stadien IIIB bis IV). Eine Chance auf Heilung besteht nicht mehr, sodass die Behandlung ausschließlich palliativ erfolgt. Das NSCLC stellt per se eine prognostisch ungünstige, histologisch heterogene Erkrankung dar, weniger als die Hälfte der Patient*innen überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung. Der Anteil an HER2-Mutationen an allen NSCLC-Fällen beträgt 1-1,7 %. Die Überlebensrate und somit die Prognose sinkt für Patient*innen mit einer HER2-Mutation noch weiter. Das zugrundeliegende Patientenkollektiv weist außerdem im klinischen Verlauf eine hohe Inzidenz an Hirnmetastasen auf, was unter anderem zu dem kürzeren Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation beiträgt.

Für die Behandlung des HER2-mutierten NSCLC fehlte bislang eine zielgerichtete Therapie, was zur Folge hatte, dass Patient*innen nicht angemessen versorgt wurden und eine schnelle Krankheitsprogression aufwiesen. T-DXd stellt die erste zugelassene zielgerichtete Therapie bei NSCLC-Patient*innen mit bis dato noch nicht spezifisch therapierbaren HER2-Treiber Mutationen dar.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das fortgeschrittene NSCLC ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Bei mehr als 50 % der Patient*innen wird die Krankheit erst in Stadium IV erkannt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten dieser Patient*innen liegen im Stadium IIIB lediglich bei zwischen 5 und 10 % und im Stadium IV bei etwa 7 %. Für Patient*innen mit einem HER2-mutierten NSCLC ist die Prognose noch einmal schlechter. Das mediane OS bei Erstdiagnose liegt unter nicht-zielgerichteter Erstlinientherapie bei lediglich 16,44 Monaten im Vergleich zu 31,44 Monaten bei Patient*innen mit einem HER2-Wildtyp. Erreichen die Patient*innen die Zweitlinie, liegt ihr medianes OS unter nicht-zielgerichteten Therapieoptionen bei 10,0 Monaten.

HER2 ist als onkogener Treiber bei Magen- und Brustkrebs etabliert, jedoch existierte bisher keine zielgerichtete Therapieoption für Patient*innen mit NSCLC und dieser Treibermutation. Den Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC stand somit nur eine begrenzte Anzahl an unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten sowie die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung. Diese unzureichende Versorgung spiegelt sich insbesondere auch in einem nur begrenzten Ansprechen oder einer schnellen Krankheitsprogression wider.

Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer zielgerichteten und gleichzeitig verträglichen Therapie, die bei einem hohen Therapieansprechen die Krankheitsprogression hinauszögern, das Gesamtüberleben verlängern sowie die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten kann.

T-DXd ist die erste und einzige HER2-gerichtete Therapie, die eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC zeigen konnte, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie erhalten haben. T-DXd erfüllt die Ziele einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie, bei der eine Verbesserung der Symptomkontrolle, eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands, der Erhalt der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit, vor allem in einer so kleinen Patientenpopulation, im Vordergrund stehen. In der Studie DESTINY-Lung02 zeigt T-DXd entsprechende klinisch relevante Effekte hinsichtlich dieser Ziele bei Patient*innen im vorliegenden AWG. Mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der durch den sogenannten Bystander-Antitumor-Effekt auch benachbarte Tumorzellen eliminiert (siehe dazu auch Modul 2), leistet T-DXd somit einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen im AWG. Darüber hinaus zeigt T-DXd ein gut verträgliches Sicherheitsprofil, das mitunter aufgrund der bereits zugelassenen Indikationen bei anderen Tumorentitäten bekannt ist, sodass der Umgang und die Handhabung mit T-DXd im klinischen Alltag etabliert sind. Beim HER2-mutierten NSCLC zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Folgerichtig fand T-DXd bereits vor Zulassung Einzug in nationale und internationale Leitlinien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Teilpopulation 1</u>: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie • <u>Teilpopulation 2</u>: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • 9–29 • 60–209
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Death Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	9–29
		<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie		60–209
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Death Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	191.194,84 € bis 191.567,66 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	Docetaxel ^b	Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	10.593,12 €
		Pemetrexed ^c		20.987,65 € bis 21.038,46 €
		Nivolumab		75.846,60 €
		Pembrolizumab ^d		94.452,25 € bis 95.389,24 €
		Atezolizumab		66.947,72 € bis 71.662,25 €
		Docetaxel+ Nintedanib ^e		41.321,64 €
		Afatinib	Teilpopulation 2: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie (unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie)	29.625,75 €
		Pemetrexed		20.987,65 € bis 21.038,46 €
		Erlotinib		10.685,74 €
		Docetaxel		10.593,12 €
		Docetaxel+ Ramucirumab		67.359,58 €
		Docetaxel+ Nintedanib		41.321,64 €
		Vinorelbin		12.659,72 € bis 14.108,39 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren.
c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
d: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %).
e: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom;
PD-1: Programmed Death Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Enhertu[®] darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab emtansin ersetzt werden.

Patient*innen, die mit Trastuzumab deruxtecan gegen ein fortgeschrittenes NSCLC behandelt werden, müssen eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, die durch ein *In-vitro*-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung nachgewiesen wird. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu[®] beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Dosisanpassungen

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu[®] erfordern.

Die Dosis von Enhertu[®] darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

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

Neutropenie

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

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet.

Vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein Multigated Akquisition [MUGA]-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu[®] dauerhaft

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

abzusetzen. Enhertu[®] muss bei Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden.

Embryofetale Toxizität

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

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

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

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

Informationen zum RMP

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu[®] in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen/Betreuende, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu[®] verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu folgenden relevanten Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird: Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt*innen /medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern.