

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: 15.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab deruxtecan	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab deruxtecan	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DAR	Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper (Drug-to-Antibody Ratio)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
DXd	Exatecan-Derivat
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
ErbB2	ErbB2-Protein
ERBB2	Erb-b2 Rezeptor Tyrosinkinase 2
EU	Europäische Union
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal junction)
HER1 (HER2, HER3, HER4)	HER1-Protein, bzw. 2, 3, 4
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IgG1	Immunglobulin G1
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal antibody)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	ROS-Proto-Onkogen 1
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan

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
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
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 (T-DXd) zur Behandlung des HER2(ERBB2)-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®]) ist als Monotherapie indiziert 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 (1).

HER2(ERBB2)-mutiertes NSCLC

Die Entdeckung von Treibermutationen und die daraus folgende Entwicklung hocheffektiver zielgerichteter Therapien, führte durch die damit verbundenen hohen Ansprechraten und längeren Überlebenszeiten im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie zu einer maßgeblichen Änderung der Therapielandschaft beim NSCLC (2). Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an zugelassenen Wirkstoffen, die zur Behandlung des NSCLC mit Treibermutationen, wie sie z.B. beim Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), bei der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) oder des ROS-Proto-Onkogen 1 (ROS1) vorliegen können, eingesetzt werden (3). Die molekularpathologische Untersuchung auf das Vorliegen von therapierbaren genetischen Veränderungen soll daher im fortgeschrittenen Krankheitsstadium laut den aktuellen deutschen Leitlinien, routinemäßig durchgeführt werden (2, 4).

Die Erweiterung des Behandlungsspektrums beim NSCLC um neue zielgerichtete Therapien für bisher nicht beschriebene bzw. etablierte genetische Treibermutationen sowie deren Testung für eine molekular stratifizierte Therapie sind daher ein wichtiger Schritt, um die Prognose von Patienten mit NSCLC zu verbessern (5).

Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), ein Mitglied der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (HER/EGFR/ERBB), gehört zur Familie der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), die eine wichtige Rolle in einer Reihe von zellulären Prozessen wie Wachstum, Motilität, Differenzierung oder Überleben spielen. Unter physiologischen Bedingungen unterliegen RTKs einer strengen Regulierung, die in Folge von onkogenen Alterationen, verloren gehen können und über verschiedene Mechanismen eine fortlaufende Aktivierung zur Folge haben (6).

Alle Rezeptoren der ErbB-Familie (HER1 [ErbB1, EGFR], HER2 [ErbB2], HER3 [ErbB3] und HER4 [ErbB4]) weisen eine gemeinsame Struktur auf, die eine extrazelluläre, ligandenbindende Domäne, eine Transmembrandomäne und eine intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne mit Tyrosinkinase-Aktivität für die Signaltransduktion beinhaltet (7). Die extrazelluläre Bindung eines Liganden fördert die Dimerisierung des Rezeptors mit anderen Rezeptoren der ERBB-Familie und die Autophosphorylierung der Kinasedomäne des zytoplasmatischen Teils des Rezeptors und setzt die Kinaseaktivität frei. Dies führt zur Initiierung einer Vielzahl von Signalwegen, darunter MAPK, PI3K/AKT, PKC und STAT. Für HER2 wurde bisher kein natürlicher Ligand identifiziert, da dieser Rezeptor bevorzugt für die Dimerisierung mit anderen Rezeptoren aus der ERBB-Familie fungiert (8, 9).

Aktivierende Mutationen im HER2 Gen führen zu einer Veränderung des HER2 Proteins, die in einer fortlaufenden und unkontrollierten Aktivierung des Rezeptors und der nachgeschalteten Signalwege resultiert (10). Beim NSCLC beschränken sich Treibermutationen auf die ersten vier Exons, Exon 18-21, der Tyrosinkinase Domäne des ERBB2 Gens. Dabei wird die In-frame Insertion von 12 Basenpaaren in Exon 20 am häufigsten beobachtet, die eine vermehrte Zellproliferation, -motilität und Induktion von Überlebensprozessen zur Folge hat (11).

HER2-mutierte Tumore machen einen Anteil von 1–2 % der Adenokarzinome in der Lunge aus (2). Sie weisen eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein erhöhtes Risiko für eine systemische Metastasierung (z. B. Hirnmetastasen) auf, was in einem prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf resultiert (12-15).

T-DXd ist ein neuartiges, gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate, ADC), das in klinischen Studien als erster Wirkstoff eine hohe Ansprechrate beim HER2-mutierten NSCLC gezeigt hat (16-18). Bisher gibt es noch keine zugelassene, zielgerichtete Therapie beim HER2-mutierten NSCLC, sodass diese Patientengruppe gegenwärtig nicht angemessen versorgt werden kann (19, 20).

T-DXd stellt eine besonders effektive Therapieoption für Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC dar, und wurde bereits als Empfehlung in die deutsche Onkopedia-Leitlinie aufgenommen (4).

Struktureller Aufbau von Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan ist ein HER2-gerichtetes ADC, bei dem der Payload DXd, ein Topoisomerase-I-Inhibitor, über einen enzymatisch spaltbaren Tetrapeptid-Linker an den gegen HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab gebunden ist (siehe Abbildung 2-1).

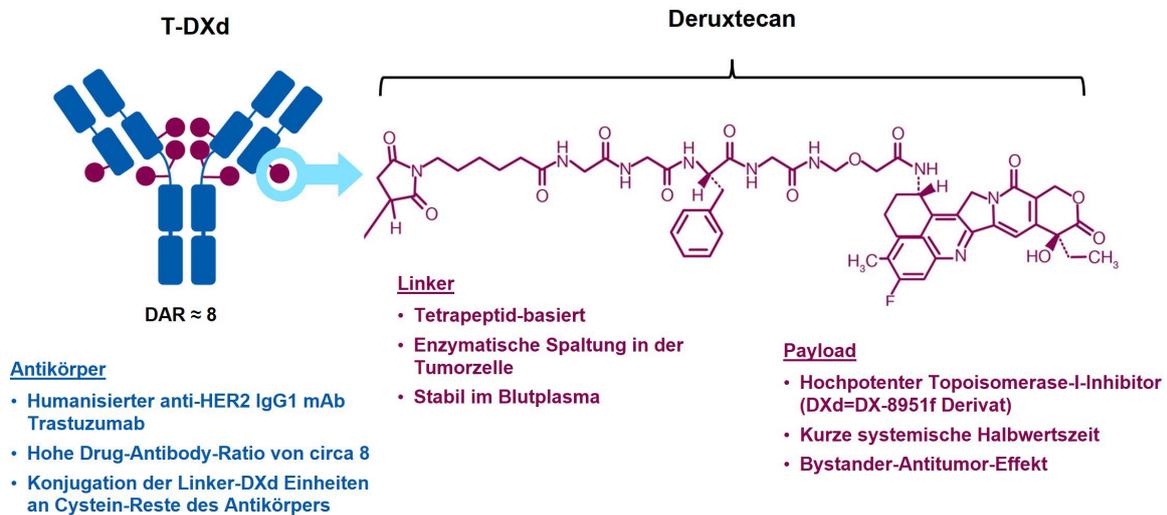


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab deruxtecan

Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; DXd: Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload; IgG1: Immunglobulin G1; mAb: Monoklonaler Antikörper.

Quellen: modifiziert nach (21-23)

Trastuzumab (Antikörper)

Der HER2-gerichtete Antikörper in T-DXd ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG1 κ -Isotyp und entspricht in seiner Aminosäuresequenz demjenigen Trastuzumab, das in verschiedenen zentral-zugelassenen Arzneimitteln enthalten ist (z. B. Herceptin (EMA/H/C/000278)) (1, 24).

Deruxtecan (Payload)

Als zytotoxischer, gegen die Tumorzellen gerichteter Wirkstoff kommt der hochpotente Topoisomerase-I-Inhibitor Deruxtecan (DXd, DX-8951f Derivat) zum Einsatz. DXd ist ein Exatecan-Derivat und somit Strukturanalogon des Camptothecins. *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 (22). 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 (1, 21, 25). Somit verringert sich die Gefahr einer unspezifischen Schädigung gesunder Körperzellen durch abgespaltenes DXd und begünstigt ein beherrschbares Sicherheitsprofil.

Aufgrund seiner chemischen Beschaffenheit und molekularen Größe weist DXd eine hohe Membrangängigkeit auf. Bei der Abspaltung vom Antikörper verbleibt zunächst eine Aminomethylen-Einheit am Wirkstoff, die unmittelbar hydrolysiert wird (26, 27). Das freie DXd kann nun sowohl in den Zellkern der Zielzelle als auch durch die Zellmembran in benachbarte Tumorzellen diffundieren. Dieser sogenannte „Bystander-Effekt“ führt dazu, dass auch Tumorzellen mit geringer bzw. fehlender HER2-Expression von der zytotoxischen Wirkung von T-DXd erfasst und abgetötet werden können (27).

Pro ADC sind bis zu acht Moleküle (Drug-to-Antibody Ratio; DAR = 7,7) DXd über je einen spaltbaren Tetrapeptid-Linker gebunden (21, 22).

Linker

Der Linker besteht aus dem Tetrapeptid Maleimid-Glycin-Glycin-L-Phenylalanin-Glycin und einer Aminomethylen-Gruppe, über die ein Molekül DXd gebunden ist (21). Diese Linker-DXd-Einheit (Wirkstoff-Linker-Molekül) wird als Deruxtecan zusammengefasst. Die ortsspezifische Konjugation von Deruxtecan 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 (21, 28). Der Linker gewährleistet eine hohe Stabilität des ADCs im Blutkreislauf und somit eine geringe unspezifische Abspaltung des Payloads (26, 29).

Die selektive Spaltung des Linkers und die damit verbundene Freisetzung des Payloads 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-Status, eindringen (21, 27).

Wirkmechanismus von T-DXd

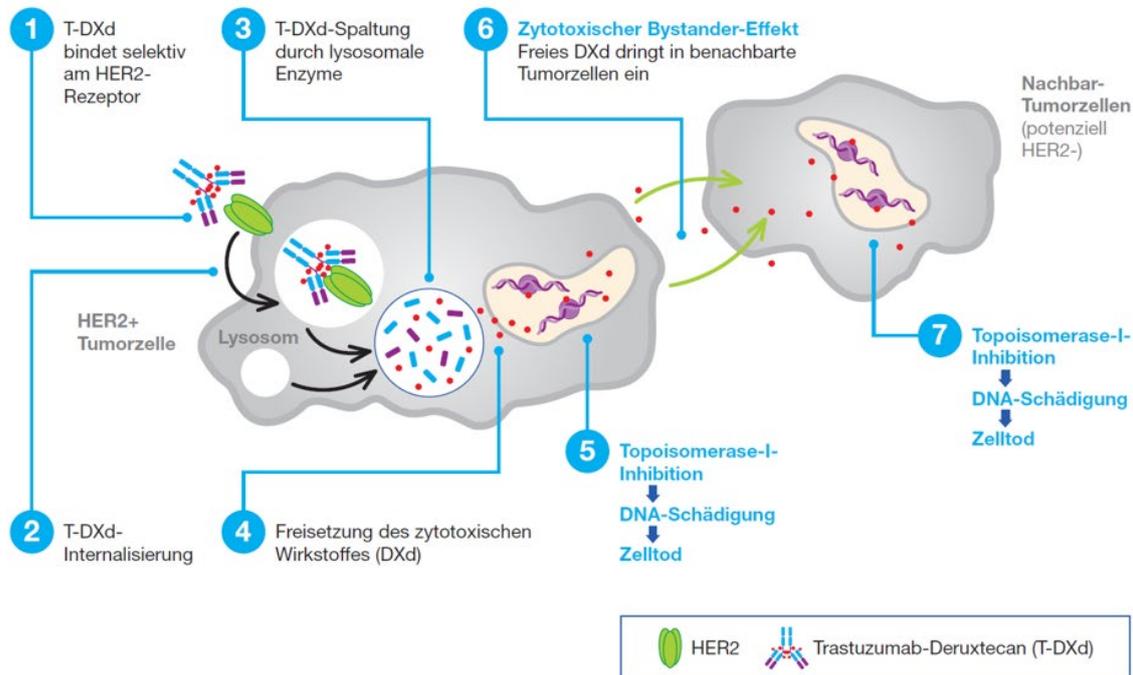


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab deruxtecane

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

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (23)

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 (23, 30). Die hohe Wirksamkeit von T-DXd bei HER2-mutierten Tumoren lässt sich vermutlich auf eine gesteigerte Internalisierungsrate des T-DXd-HER2-Komplexes und der damit verbundenen erhöhten Wirkstoffanreicherung in der Tumorzelle im Vergleich zu HER2-Wildtyp Tumoren erklären (31, 32).

Die Topoisomerase-I spielt eine entscheidende Rolle bei der Replikation und Transkription der Desoxyribonukleinsäure (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. Im Rahmen der Neuverknüpfung entsteht anschließend wieder ein intakter DNA-Doppelstrang (33). DXd 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 (27, 34).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Durch seine gute Membrangängigkeit, diffundiert DXd nach seiner Abspaltung von Trastuzumab auch in benachbarte Tumorzellen und eliminiert diese unabhängig von deren HER2-Status („Bystander-Effekt“) (27).

Zusammenfassend können für T-DXd folgende sieben Schlüsseigenschaften definiert werden, die die Grundlage für seine spezifische und hohe Wirksamkeit beim HER2-mutiertem NSCLC bilden (22, 26-28):

1. Der 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 des Payloads 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 freiem Payload auftreten würden;
5. Die kurze systemische Halbwertszeit des Payloads trägt zu einem guten Sicherheitsprofil von T-DXd bei;
6. Der Tumor-selektive spaltbare Linker begünstigt die vorrangige Anreicherung des Wirkstoffs in der Tumorzelle;
7. Der Bystander-Effekt, der sich primär durch die gute Membrangängigkeit des abgespaltenen Payloads erklären lässt, führt zur Eliminierung benachbarter Tumorzellen auch bei geringer oder fehlender HER2-Expression dieser Zellen.

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 NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.	nein	18.10.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ERBB2: Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.			

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 (1).

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. <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 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.	

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 (1).

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 European Medicines Agency (EMA)-Dokumenten 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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Enhertu: Fachinformation [online]. Stand: 10.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.10.2023]. 2023.
2. Schütte, W., Gütz, S., Nehls, W., Rückert, J. C., Blum, T. G. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2 – Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. Stand: 07.2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2023.
3. Kraywinkel, K., Schönfeld, I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2018; 24(12): 946-951.
4. Griesinger, F., Absenger, G., Eberhardt, W., Eichhorn, M., Früh, M. et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 11.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
5. Paver, E., O'Toole, S., Cheng, X. M., Mahar, A., Cooper, W. A. Updates in the molecular pathology of non-small cell lung cancer. *Semin Diagn Pathol* 2021; 38(5): 54-61.
6. Du, Z., Lovly, C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol. Cancer* 2018; 17: 1-13.
7. Jebbink, M., de Langen, A. J., Boelens, M. C., Monkhorst, K., Smit, E. F. The force of HER2 - A druggable target in NSCLC? *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 101996.

8. Metro, G., Baglivo, S., Moretti, R., Bellezza, G., Sidoni, A. et al. Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. *Oncol Ther* 2020; 8(2): 341-350.
9. Esteban-Villarrubia, J., Soto-Castillo, J. J., Pozas, J., San Román-Gil, M., Orejana-Martín, I. et al. Tyrosine kinase receptors in oncology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22): 8529.
10. Pahuja, K. B., Nguyen, T. T., Jaiswal, B. S., Prabhash, K., Thaker, T. M. et al. Actionable activating oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane and juxtamembrane domain mutations. *Cancer Cell* 2018; 34(5): 792-806. e5.
11. Fois, S. S., Paliogiannis, P., Zinellu, A., Fois, A. G., Cossu, A. et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(2): 612.
12. Nakamura, H., Kawasaki, N., Taguchi, M., Kabasawa, K. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: A metaanalysis. *Cancer* 2005; 103(9): 1865-1873.
13. Zeng, J., Ma, W., Young, R. B., Li, T. Targeting HER2 genomic alterations in non-small cell lung cancer. *JNCI* 2021; 1(2): 58-73.
14. Offin, M., Feldman, D., Ni, A., Myers, M. L., Lai, W. V. et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer* 2019; 125(24): 4380-4387.
15. Riudavets, M., Sullivan, I., Abdayem, P., Planchard, D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open* 2021; 6(5): 100260.
16. Li, B. T., Smit, E. F., Goto, Y., Nakagawa, K., Udagawa, H. et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386(3): 241-251.
17. Tsurutani, J., Iwata, H., Krop, I., Jänne, P. A., Doi, T. et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov* 2020; 10(5): 688-701.
18. Tsurutani, J., Park, H., Doi, T., Modi, S., Takahashi, S. et al. OA02.07 Updated Results of Phase 1 Study of DS-8201a in HER2-Expressing or -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13(10): S324.
19. Peters, S., Stahel, R., Bubendorf, L., Bonomi, P., Villegas, A. et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. *Clin Cancer Res* 2019; 25(1): 64-72.
20. Zhao, J., Xia, Y. Targeting HER2 Alterations in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review. *JCO Precis. Oncol* 2020(4): 411-425.

21. 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): 173-185.
22. Ogitani, Y., Aida, T., Hagihara, K., Yamaguchi, J., Ishii, C. 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): 5097-5108.
23. Trail, P. A., Dubowchik, G. M., Lowinger, T. B. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther* 2018; 181: 126-142.
24. Roche Registration GmbH. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 29.09.2023]. 2021.
25. Okamoto, H., Oitate, M., Hagihara, K., Shiozawa, H., Furuta, 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): 1242-1250.
26. 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.
27. 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): 1039-1046.
28. Nakada, T., Masuda, T., Naito, H., Yoshida, M., Ashida, S. et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016; 26(6): 1542-1545.
29. 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): 1086-1096.
30. Rinnerthaler, G., Gampenrieder, S. P., Greil, R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(5).
31. Yamasaki, A., Ikuta, M., Abe, M., Deguchi, T., Kamai, Y. et al. Preclinical investigation of T-DXd internalization and payload release in HER2 mutant non-small cell lung cancer cells. *Cancer Res.* 2022; 82(Poster): 5376.
32. Li, B. T., Michelini, F., Misale, S., Cocco, E., Baldino, L. et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers. *Cancer discovery* 2020; 10(5): 674-687.
33. Pommier, Y., Sun, Y., Huang, S. N., Nitiss, J. L. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016; 17(11): 703-721.

34. Buzun, K., Bielawska, A., Bielawski, K., Gornowicz, A. DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2020; 35(1): 1781-1799.