

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3A

*Erwachsene 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.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	101
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	105
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	116
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	117
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	124
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	124
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	126
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation in der 8. Auflage.....	18
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 8	19
Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Fallzahlen) des Lungenkarzinoms (ICD-10-GM C34) in den Jahren 2017 bis 2019.....	29
Tabelle 3-4: Inzidenz (Rohe Rate pro 100.000 Einwohner) des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen 0-85+	31
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33–34) gemäß Altersgruppen und Geschlecht aus den Jahren 2017 bis 2019	32
Tabelle 3-6: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in den Jahren 2015–2019	34
Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C34) in den Jahren 2023-2028	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-9: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV	44
Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl an GKV-Patient*innen in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-17: 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten	89
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit.....	92
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	93
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	98
Tabelle 3-21: Dosisreduktionsschema bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC	109

Tabelle 3-22: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	109
Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	120
Tabelle 3-24: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	121
Tabelle 3-25: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion.....	122
Tabelle 3-26: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale Toxizität.....	122
Tabelle 3-27: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung	123
Tabelle 3-28: Fehlende Information – Anwendung bei Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	123
Tabelle 3-29: Fehlende Information – Langzeitsicherheit	124
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 1999–2018/2019 Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000, alter Europastandard)	30
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 1999–2018/2019 Prognose (Inzidenz) bis 2022	30
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2016–2018	33
Abbildung 3-4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von T-DXd im vorliegenden AWG	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	Serin/Threonin spezifische Proteinkinase (serine/threonine-specific protein kinase)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Transaminase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure)
ClCr	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrome P450
DDR2	Discoidin domain receptor tyrosine kinase 2
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DOC	Death certificate only
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
ERBB2	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
EURD	European Union Reference Dates
FGFR1	Fibroblasten Wachstumsfaktorrezeptor 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1)
FI	Fachinformation
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Abkürzung	Bedeutung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IVD	<i>In-vitro</i> -Diagnostik
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit der Flugzeitanalyse (Matrix-Assisted Laser-Desorption-Ionization-Time of Flight)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein Kinase)
MAP3K1	Mitogen-aktivierte Proteinkinase Kinase Kinase 1 (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 1)
MET	Mesenchymal-epitheliale Transition (Mesenchymal-epithelial transition)
MRT	Magnetresonanztomographie
MUGA	Multigated Akquisition Scan (Radionukleotid Ventrikulographie)
NCI	National Cancer Institute
NGS	Sequenzierung der nächsten Generation (Next Generation Sequencing)
NRAS	Neuroblastoma RAS
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophin-Tyrosinkinase-Rezeptor (Neurotrophic tyrosine kinase receptor)
OATP1B	Organic anion transporting polypeptide 1B
PD-1	Programmed Death-Rezeptor 1

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3'-kinase
PIK3CA	Phosphatidyl-Inositol-3'-Kinase Katalytische Untereinheit alpha
PKC	Proteinkinase C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat sarcoma viral oncogene homolog
RET	Rearranged during transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
ROS1	Protoonkogen Tyrosine-Protein Kinase 1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SIADH	Schwartz-Bartter-Syndrom (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T-DM1	Trastuzumab emtansin
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TOF	Time of flight
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; Enhertu[®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (1).

Aus Sicht von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH wird im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in Abhängigkeit der Vortherapie und Histologie der Patient*innen differenziert:

- Teilpopulation 1: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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*
 - 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 mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für das vorliegende AWG von Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) fand am 21. Juli 2023 (2023-B-111) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. In diesem kam der G-BA zu folgendem Ergebnis (2):

- Teilpopulation 1: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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

 - 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 mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequentieller Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und einer platinhaltigen 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 zVT zu.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von T-DXd und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-111) mit dem G-BA (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-111. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 18.09.2023. 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

T-DXd 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 (1).

Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine maligne Erkrankung des respiratorischen Epithels und zählt weltweit zu einer der häufigsten Krebserkrankungen (2). Auch in Deutschland gehört das Lungenkarzinom zur zweithäufigsten (Männer) bzw. dritthäufigsten (Frauen) Tumorerkrankung bezogen auf alle Neudiagnosen (3). Darüber hinaus ist das Lungenkarzinom die weltweit häufigste krebsbedingte Todesursache (4). Der prognostisch ungünstige Verlauf des Lungenkarzinoms spiegelt sich in einer hohen Mortalität wider. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 17 % (Männer) bzw. 22 % (Frauen) ist die Prognose des Lungenkarzinoms als äußerst ungünstig zu beurteilen (3).

Die Erkrankung kann histologisch zwischen dem kleinzelligen (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), das in diesem Dossier betrachtet wird, unterschieden werden. Hierbei macht das NSCLC zwischen 73,6-83,6 % aller Lungenkarzinome aus (5). Diese beiden primär vorkommenden histologischen Subtypen bringen neben einer unterschiedlichen Krankheitsprognose auch verschiedene therapeutische Konsequenzen mit sich (6).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Definition und Krankheitsbeschreibung

Dem NSCLC wird jede Art epithelialer Lungenkarzinome zugerechnet, die mikroskopisch betrachtet aus nicht kleinen Epithelzellen bestehen. Innerhalb des NSCLC werden weitere histologische Subtypen unterschieden, am häufigsten sind Adenokarzinome (30–50 %), gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (15-30 %), großzelligen Karzinomen (5-15 %) und weiteren Subtypen (z. B. adenosquamöse oder sarkomatoide Karzinome sowie nicht näher bezeichnete Malignome, 3-18 %) (3, 7-9). Die Histologie des NSCLC korreliert mit dem Entstehungsort und spiegelt die Unterschiede im Epithel der Atemwege von den Bronchien bis zu den Alveolen

wider. Plattenepithelkarzinome entstehen in den Plattenepithelzellen (flache Zellen, welche das innere der Atemwege auskleiden) meistens in der Nähe eines zentralen Bronchus, großzellige Karzinome können in jedem Teil der Lunge auftreten. Adenokarzinome entstehen hingegen im peripheren Lungengewebe aus schleimproduzierenden Drüsenzellen (10). Gesondert betrachtet werden muss der sogenannte Pancoast-Tumor, der überwiegend dem NSCLC zugeordnet wird (zu 90 %), jedoch eine abweichende Symptomatik und Behandlung aufweist (11).

Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung des NSCLC unterliegt komplexen, stufenförmigen Prozessen, die insbesondere durch die Akkumulation von entarteten Zellen und deregulierter Signalwege bedingt sind. Dem malignen Wachstum der Krebszellen liegen häufig molekulare Veränderungen, sogenannte Treibermutationen, zugrunde, die durch unterschiedliche pathogenetische Wege (z. B. Raucher/Nichtraucher) bedingt werden (9).

Die Risikofaktoren des NSCLC entsprechen den generellen Risikofaktoren für die Entstehung eines Lungen- bzw. Bronchialkarzinoms, zu welchen seit langem Tabakrauch als der wichtigste Risikofaktor zählt. In Deutschland sind etwa 89 % aller Lungenkrebsfälle bei Männern und 83 % der Fälle bei Frauen auf das Rauchen zurückzuführen (12). Dabei steigt das Risiko mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten als auch der Jahre, die geraucht wurde (Packungsjahre). Laut einer europäischen Studie haben Raucher im Vergleich ein 24fach höheres Risiko, Raucherinnen ein 8,7fach höheres Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Das Risiko für die Entwicklung eines NSCLC ist durch die Exposition mit Passivrauch ebenfalls erhöht (13).

Neben dem Rauchen gehört auch die Exposition mit kanzerogenen Stoffen, eine hohe Luftverschmutzung durch z. B. Dieselmotorabgase oder Feinstaub, ionisierende Strahlung (z. B. eine frühere Strahlentherapie des Thorax oder medizinischen Bildgebungsuntersuchungen) sowie vorhandene Fälle eines NSCLC in der Familienanamnese zu den Risikofaktoren. Bei der Exposition mit kanzerogenen Stoffen kann zwischen Kanzerogenen im beruflichen (u. a. Arsen, Chrom, Beryllium, Quarz- und Nickelstäube, Asbest) und privaten (u. a. Asbest, Radon) Umfeld unterschieden werden (3, 11, 13). Kanzerogene im Beruf werden für 10–20 % aller Lungenkarzinom-Fälle in den letzten circa 15 Jahren, bezogen auf das Jahr 2014, verantwortlich gemacht (3, 13, 14).

Studien im spezifischen AWG deuten darauf hin, dass ein NSCLC mit HER2-Mutation öfter bei Adenokarzinomen, Frauen, nie-Rauchern*innen, asiatischer Ethnizität und jüngerem Alter beobachtet werden kann bzw. das Risiko für diese Patient*innen höher ist an einem HER2-mutierten NSCLC zu erkranken (15-20).

Symptomatik/klinische Symptome

Die Entstehung eines NSCLC sowie dessen Krankheitsprogression verlaufen bis in fortgeschrittene Krankheitsstadien zunächst, wie bei allen anderen histologischen Lungenkarzinom-Subtypen, oftmals asymptomatisch sowie schleichend (13, 21).

Neben lokal bedingter Symptome durch den Primärtumor, wie z. B. Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptysen, Heiserkeit oder auch Stridor, treten bei Patient*innen mit einem Lungenkarzinom bzw. NSCLC auch allgemeine Symptome wie u. a. Gewichtsverlust durch die kachektische und konsumierende Erkrankung, Schwäche, Fieber oder auch Nachtschweiß auf (9, 13, 21).

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist die Symptomatik insbesondere bei Vorliegen von Fernmetastasen stärker ausgeprägt. Zu den häufigsten Metastasenlokalisationen des Lungenkarzinoms gehören Knochen, Leber, Nebennieren und intraabdominale Lymphknoten, das Gehirn sowie das Rückenmark. Daraus resultierende Symptome äußern sich häufig in Schmerzen (z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen), neurologischen Ausfällen, Verwirrtheit, Krampfanfällen, Gewichtsverlust, Ikterus oder in Schwächegefühl. Die für die Patient*innen stark beeinträchtigende Symptomatik hat oftmals multifaktorielle Ursachen und bedarf einer multidisziplinären Behandlung (9, 13, 21, 22). Die krankheitsspezifischen Symptome des Lungenkarzinoms sind für die betroffenen Patient*innen besonders belastend und führen zu einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität (13, 23-25).

Geschlechts-/altersspezifische Besonderheiten

Lungenkarzinome treten bis zu einem Alter von 40 Jahren in beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf, mit zunehmendem Alter erkranken mehr Männer als Frauen (3, 26). Die altersstandardisierten Raten entwickeln sich hingegen gegenläufig. Während die Anzahl an Neuerkrankungen bei Männern seit Jahren rückläufig ist, steigt sie bei Frauen stetig an, was auf Veränderungen im Rauchverhalten zurückgeführt werden kann (3).

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich u. a. histologisch am häufigeren Auftreten von Adenokarzinomen bei Frauen, die sich neben den Rauchgewohnheiten auch auf Faktoren wie die Lungenkarzinom-Karzinogenese zurückführen lassen. Weiterhin ist bei Frauen ein Nichtraucher-Lungenkarzinom häufiger zu beobachten. Die Ursachen liegen möglicherweise in einer unterschiedlichen Empfänglichkeit für ein Lungenkarzinom oder Expositionen gegenüber Karzinogenen. Darüber hinaus finden sich genetische Treibermutationen häufiger bei Frauen als bei Männern (27).

Diagnostik und molekularpathologische Typisierung

Screening und Diagnostik

In Deutschland existiert bis dato kein etabliertes systematisches Screening auf ein Lungenkarzinom, wodurch die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erfolgt. Vor dem Hintergrund der Aggressivität der Erkrankung mit oft früher Metastasierung und der daraus resultierenden schlechten Prognose gewinnen Früherkennung- und Screening-Maßnahmen jedoch immer mehr an Bedeutung (3, 13, 28).

Für die Früherkennung mittels Niedrig-Dosis-Computertomographie (Low Dose Computer Tomography, LDCT) des Thorax konnte im Rahmen des National Lung Screening Trial (NLST) eine signifikante Reduktion der Mortalität bei starken Raucher*innen belegt werden

(13, 29, 30). Für diese Risikogruppe liegt ebenfalls seitens des IQWiG eine positive Risiko-Nutzen-Bewertung zur Früherkennung seit dem Jahr 2020 vor (31).

In der aktuellen S3-Leitlinie weist die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unter Berücksichtigung der positiven Risiko-Nutzen-Bewertung des IQWiG darauf hin, dass (ehemalige) starke Raucher*innen von einer strukturierten Früherkennung mittels LDCT des Thorax profitieren. Die genauen Rahmenbedingungen sind in der Leitlinie noch nicht enthalten, da diese noch zu definieren sind (13).

Initialdiagnostik

Eine Diagnose des Lungenkarzinoms erfolgt in 70 % der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB bis IV), da die Erkrankung in frühen Stadien oftmals symptomfrei verläuft oder initiale Symptome wie Husten, Luftnot oder auch Gewichtsverlust ebenfalls bei starken Raucher*innen weit verbreitet sind (13, 32). Folglich ist der Tumor bei der Mehrheit aller Neudiagnosen bereits nicht mehr operabel (32).

Die Diagnose des NSCLC folgt den Kriterien zur Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ein NSCLC fokussieren sich die Untersuchungen auf eine Bestätigung der Diagnose unter Berücksichtigung der Histopathologie und Typisierung. Gemäß S3- und Onkopedia-Leitlinie sollen folgende Untersuchungen als Basisdiagnostik zur Erstdiagnose durchgeführt werden (9, 13):

- Anamnese, klinische/körperliche Untersuchung
- Routinelaboruntersuchungen
- Röntgenaufnahme und Spiral-CT des Thorax
- Bronchoskopie
- Sonographie des Abdomens
- Transthorakale Biopsie

Stadieneinteilung

Die gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) und Klassifikation des Krankheitsstadiums erfolgt mithilfe weiterer bildgebender Untersuchungen und ggf. Biopsien (9). Die bildgebenden Verfahren (CT, PET-CT, MRT, Knochenszintigraphie) dienen gleichzeitig auch der Detektion einer fortgeschrittenen Erkrankung, wie im vorliegenden AWG sowie des möglichen Vorhandenseins von Metastasen, welche beim NSCLC in nahezu allen Körperregionen auftreten können (9, 13). Zur Einteilung des Tumorstadiums wird die TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) Systems (8. Auflage) herangezogen (siehe Tabelle 3-1), welche die Tumorgöße (T), das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern)-Metastasen (M) berücksichtigt.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation in der 8. Auflage

TNM-Klassifikation, 8. Auflage		
T	T1	größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
	T1a	größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	größter Durchmesser > 1 cm aber ≤ 2 cm
	T1c	größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm
	T2	größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 4 cm
	T2b	größter Durchmesser > 4 cm aber ≤ 5 cm
	T3	größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm oder Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	N0	keine Lymphknotenmetastase(n)
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M	M0	keine Fernmetastase(n)
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	separate Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss oder maligner Perikarderguss
	M1b	eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

TNM-Klassifikation, 8. Auflage	
Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis; T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase.	
Quelle: (9, 13, 33, 34)	

Auf Basis der TNM-Klassifikation kann dem Tumor ein UICC-Stadium 0 bis IV, mit weiteren Differenzierungsmöglichkeiten in die Subkategorien A, B und C, zugeordnet werden (Tabelle 3-2).

Die Patient*innen im zugrundeliegenden AWG von T-DXd befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in welchem teilweise schon Fernmetastasen nachweisbar sind. Gemäß Stadieneinteilung nach UICC – Auflage 8 befindet sich das zugrundeliegende Patientenkollektiv demnach im Krankheitsstadium IIIB bis IV.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 8

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8			
Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Abkürzungen: UICC: Union for International Cancer Control; T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase.
Quelle: (9)

Molekularpathologische Klassifikation

Neben der histopathologischen Klassifikation hat in den letzten Jahren die molekulare Charakterisierung der Tumore zunehmend an Bedeutung gewonnen, da viele therapierelevante genetische Aberrationen, wie Mutationen, Amplifikationen, Translokationen und Überexpressionen identifiziert werden konnten, die den Einsatz einer zielgerichteten Therapie ermöglicht haben.

Die Erhebung von therapierelevanten Treibermutationen einschließlich der HER2-Mutation wird gemäß deutscher Leitlinien bei allen Patient*innen im Stadium IIIB (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie) bis Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen. Darüber hinaus wird die immunhistochemische Bestimmung von Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) und Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1 (PD-L1) vor Beginn der medikamentösen Therapie empfohlen (9, 13).

Zu den genetischen Aberrationen beim NSCLC gehören u. a. Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokationen, Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-, Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-, Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1 (NTRK)-Fusionen und Protoonkogen Tyrosine Protein Kinase 1 (ROS1)- sowie v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)-Mutationen, für welche unter anderem bereits spezifische, klinisch wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen (18, 28, 35, 36). Neben einer besseren Wirksamkeit gehen die spezifischen Therapieoptionen auch mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu einer unspezifischen Chemotherapie einher (9). Für eine adäquate Therapieentscheidungsfindung ist daher eine frühestmögliche molekularpathologische Untersuchung von Relevanz. Trotz einer Vielzahl an bekannten onkogenen Aberrationen beim NSCLC, besteht weiterhin ein großer Bedarf an zielgerichteten Therapien, die direkt an den betreffenden Onkoproteinen angreifen. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) ist ein First-in-Class Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody drug conjugate, ADC), das gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2) gerichtet ist und bei der Behandlung von NSCLC bei aktivierender HER2-Mutation indiziert ist (1).

Die S3-Leitlinie empfiehlt für die molekularpathologische Untersuchung sensitive (10 % Tumoranteil) Methodiken einzusetzen, bei denen es innerhalb von zehn Arbeitstagen zu einer definitiven Diagnose kommt. Neben immunhistochemischen (IHC) Verfahren kommen vor allem Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction, PCR)-basierte Methoden und Sequenzierungen in Betracht (13). Die Testung auf HER2-Mutationen erfolgt standardmäßig mittels Sequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) (16, 37, 38). In der Studie DESTINY-Lung02 Studie wurde eine HER2-Mutation mittels NGS-Methode festgestellt und nachfolgend durch einen OncoPrint™ Dx Target Test bestätigt (39).

HER2-Mutation

HER2-Aberrationen kommen bei verschiedenen Karzinomen vor und stellen vor allem beim Brust- und Magenkarzinom eine wichtige und etablierte therapeutische Zielstruktur („Target“) dar. Das Vorhandensein einer HER2-Überexpression oder -Amplifikation ist in beiden

Tumorentitäten mit einer schlechteren Prognose und einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert, wodurch sich die Testung auf HER2 sowie der Einsatz von zielgerichteten Therapien in diesen Indikationen etabliert hat (40, 41).

Beim NSCLC wurden HER2-Aberrationen erstmalig im Jahr 2004 im Zuge des Cancer Genome Project als onkogene Treiber identifiziert (42). Bei den HER2-Aberrationen muss zwischen der HER2-Mutation, der HER2-Überexpression sowie der HER2-Amplifikation unterschieden werden (37). Zielgerichtete Therapien wurden bei einer HER2-Amplifikation, -Überexpression sowie auch bei einem HER2-mutierten NSCLC in klinischen Studien evaluiert. Bisher waren Therapieerfolge bei HER2-Amplifikation oder -Überexpression jedoch minimal. Im Gegensatz dazu zeigen die Patient*innen im hier vorliegenden AWG mit einem HER2-mutierten NSCLC ein besseres Ansprechen sowie verlängerte Überlebenszeiten (38). Inzwischen wird daher die Testung auf HER2-Mutationen im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit auch in allen deutschen Leitlinien empfohlen (9, 13).

Mutationen des HER2-Gens können zu einer Konformations- oder Funktionsänderung des resultierenden kodierten Proteins führen und sind eine treibende Kraft bei der Onkogenese (43, 44). Die somatischen Mutationen bestehen hauptsächlich aus Exon 20-Insertionen. Die am häufigsten beobachtete Mutation ist die YVMA-Kodon 776-779-Insertion in Exon 20, die eine konstitutive Aktivierung nachgeschalteter Signaltransduktionswege bewirkt. HER2YVMA gilt als ein Marker für eine schlechte Prognose (16, 19). Tumore mit HER2-Mutation sind demnach durch eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein gesteigertes Risiko für eine systemische Metastasierung (z. B. Hirnmetastasen) gekennzeichnet, was in einem prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf resultiert (38, 45, 46).

Gemäß unterschiedlicher deutscher und europäischer Publikationen und Studien beträgt der Anteil an HER2-Mutationen an allen NSCLC-Fällen 1-1,7 % (19, 47, 48). Neben einer primären HER2-Mutation können vereinzelt auch andere onkogene Treibermutationen vorliegen, die Prävalenz dieser ist jedoch als sehr gering zu beurteilen (18, 37, 49, 50).

Prognose

Das Lungenkarzinom stellt eine prognostisch ungünstige Krebserkrankung dar. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt unbehandelt nur etwa sieben Monate und weniger als die Hälfte der Patient*innen überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung (9). Die Prognose des NSCLC ist vor allem vom Krankheitsstadium abhängig, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Patient*innen mehrheitlich in einem späten Krankheitsstadium diagnostiziert werden (9, 13, 32). So verdeutlichen die 5-Jahres-Überlebensdaten, dass der Tumor mit Fortschreiten noch einmal an Aggressivität zunimmt. Während die relative 5-Jahres-Überlebensrate über alle Krankheitsstadien gemäß Tumorregister München (TRM) hinweg 25,2 % beträgt, sinkt diese mit Vorliegen des UICC-Stadium III auf 19,2 %. Im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) weisen die betroffenen Patient*innen im vorliegenden AWG sogar nur noch ein relatives 5-Jahres-Überleben von 7,5 % auf (51).

Die vorliegende HER2-Mutation im AWG stellt per se einen Marker für eine schlechtere Prognose dar (16, 52). So weisen Patient*innen im AWG nicht nur im Vergleich zur Allgemeinpopulation, sondern auch verglichen mit Patient*innen mit anderen onkogenen Treibermutationen, wie beispielsweise Mutationen der EGFR und ALK- und ROS1-Aberrationen, bei denen die Überlebensdauer 21,0–51,4 Monate beträgt, ein vergleichsweise kurzes Gesamtüberleben auf (53-56).

Bei Vorhandensein von weiteren Einflussfaktoren, wie z. B. Hirnmetastasen, nimmt die Prognose der Erkrankung noch einmal weiter ab (9, 13, 21, 57). Das zugrundeliegende Patientenkollektiv mit einem HER2-mutierten NSCLC weist im klinischen Verlauf eine hohe Inzidenz an Hirnmetastasen auf, was zu einem kürzeren Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation beiträgt. Laut der Studie von Offin et al. entwickelten 28 % der Patient*innen mit einer HER2-Mutation unter der Behandlung Hirnmetastasen. Dieser Anteil ist weit höher als unter anderen Treibermutationen (z. B. 8 % mit KRAS- oder 16 % mit EGFR-Mutation). Diejenigen Patient*innen ohne Hirnmetastasen hatten mit einer Überlebenszeit von 2,5 Jahren (95 %-Konfidenzintervall [KI] [1,4; n. e.]) im Vergleich zu den Patient*innen mit Hirnmetastasen mit einer Überlebenszeit von 1,2 Jahren (95 %-KI [0,9; 1,9]) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (Hazard Ratio [HR]: 2,7 (95 %-KI [1,5; 4,8]), $p < 0,001$) (46).

Therapieziele und derzeitige Therapiestandards

Therapieziele

Der Therapieanspruch beim NSCLC ist nur in frühen Stadien kurativ. Im fortgeschrittenen und metastasierten Krankheitsstadium kann lediglich eine palliative Behandlung erfolgen (9, 13). Die Palliativmedizin ist nach der Definition der WHO ein „Konzept zur Verbesserung der Lebensqualität von Patient*innen und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung assoziiert sind“. Die Palliativmedizin hilft „durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch die frühzeitige Erkennung, korrekte Bewertung und Behandlung der Patient*innen bei Schmerzen sowie anderen Beschwerden, seien sie körperlicher, psychosozialer und spiritueller Natur“ (58). Eine palliativ intendierte Therapie ist Teil eines palliativmedizinisch ausgerichteten Behandlungskonzepts und sollte deshalb diese Ziele berücksichtigen.

Neben der Lebensqualität der Patient*innen, welche u. a. entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst wird, stellt auch die Überlebensverlängerung im palliativen Setting unter der medikamentösen Behandlung ein wichtiges Therapieziel dar (9, 13). Weiterhin rückt auch ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression in den Vordergrund, welche vor dem Hintergrund einer oftmals späten Diagnose der Erkrankung in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium von besonderer Bedeutung ist (32, 59). Das Auftreten einer Krankheitsprogression ist auch gleichbedeutend mit der Therapiesteuerung, da diese mit einem Behandlungswechsel verbunden ist. Jedes Verzögern einer Progression bedeutet daher das Vermeiden weiterer, durch die nachfolgende Behandlung hervorgerufener Nebenwirkungen und Komplikationen. Folgetherapien sind u. a. verbunden mit dem Auftreten von Toxizitäten und einer damit einhergehenden

Verschlechterung der Symptomatik. Weiterhin kann sich durch den Progress der Erkrankung auch eine durch Treibermutationen vermittelte Therapieresistenz entwickeln, welche die Wirksamkeit der nächsten Therapie vermindern kann (60).

Die Autoren der S3-Leitlinie empfehlen darüber hinaus, bei einer nicht heilbaren Lungenkarzinom-Erkrankung den Patient*innen eine vorausschauende Versorgungsplanung anzubieten. Diese enthalten durch Berücksichtigung und bestmöglichen Umsetzung der persönlichen Präferenzen der Patient*innen, wie dem Lebensort, Sterbeort und der Gestaltung der Versorgung, sowie Angehörigen weit mehr als die reine Therapieentscheidung (13).

Therapiestandards/-optionen

Die Patient*innen im vorliegenden AWG weisen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf, bei welchem der Primärtumor nicht mehr lokal begrenzt ist, sondern sich in umliegende Gewebe ausgebreitet und teils Fernmetastasen gebildet hat. Neben der Besonderheit des Vorliegens einer HER2-Mutation haben die Patient*innen im AWG schon eine vorherige systemische Therapie gegen ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten (1).

HER2 ist als onkogener Treiber bei Magen- und Brustkrebs etabliert, und es existieren zielgerichtete Therapien zur Behandlung dieser Patient*innen. Hingegen liegt beim NSCLC noch keine zielgerichtete Therapieoption vor, so dass diese Patientengruppe gegenwärtig nicht angemessen versorgt werden kann (61, 62). Dies zeigt sich insbesondere darin, dass die gegenwärtig zur Anwendung kommenden Therapieoptionen, welche keine spezifische Zulassung im AWG besitzen, nur ein begrenztes Ansprechen bei Patient*innen mit dieser Treibermutation aufweisen oder unter diese eine schnelle Krankheitsprogression erleiden (63).

Ein spezifischer Behandlungsalgorithmus zur Behandlung von Patient*innen mit HER2-Mutationen ist in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie noch nicht abgebildet, wodurch sich bei der Therapieentscheidung derzeit noch am Therapieschema „ohne aktivierende Mutationen/Translokationen“ orientiert werden muss (13). Diese Therapiesituation ist jedoch nicht auf die Behandlungssituation des HER2-mutierten NSCLC direkt übertragbar. Die Onkopedia-Leitlinie der DGHO weist im Behandlungsalgorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien hingegen bereits T-DXd als einzige Therapie zur Behandlung der HER2-Mutation nach vorheriger Immunchemotherapie aus (9). Die Testung auf HER2-Mutationen wird dabei schon durch beide Leitlinien empfohlen (9, 13).

Zusammenfassend weisen die Leitlinien übergeordnet darauf hin, dass die Therapieentscheidung nach einer systemischen Therapie und den Folgelinien von verschiedenen klinischen Faktoren, so wie dem Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, Verträglichkeit der Erstlinientherapie/Vorbehandlung, Allgemeinzustand und Patientenpräferenz sowie Histologie und Vorbehandlung abhängig ist. Auch der Einschluss in klinische Studien mit zielgerichteten Therapien kann in Betracht kommen, um den Patient*innen in diesem Setting eine adäquate Behandlungsoption anzubieten.

Zusammenfassung

Das NSCLC stellt eine prognostisch ungünstige, histologisch heterogene Erkrankung dar, die oftmals erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium diagnostiziert wird. Das Behandlungsergebnis steht in direktem Zusammenhang mit dem Stadium der Diagnose, wobei eine kurative Behandlung lediglich in frühen und lokal begrenzten Stadien (UICC-Stadien I-III) möglich ist (13, 32). In späteren, weiter fortgeschrittenen Stadien (UICC-Stadien IIIB-IV) kann nur noch eine palliative Therapie angeboten werden (32). Die Prognose in dieser Therapiesituation ist sehr ungünstig und nur weniger als die Hälfte der Patient*innen überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung (9). Die Überlebensrate und somit die Prognose sinkt noch weiter für Patient*innen mit einer HER2-Mutation (16, 52). HER2-Mutationen liegen in 1-1,7 % aller NSCLC vor (19, 47, 48). Aktuell besteht jedoch, trotz etablierter HER2-gerichteter Therapien in anderen Tumorentitäten, noch kein spezifischer Behandlungsalgorithmus für diese Patientengruppe. Die Behandlung des HER2 mutierten NSCLC erfolgt daher unabhängig vom HER2-Status, was zur Folge hat, dass Patient*innen gegenwärtig nicht angemessen versorgt werden und eine schnelle Krankheitsprogression aufweisen (61-63).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, deren Tumoren aktivierende HER2-Mutationen aufweisen und die zuvor eine systemische Therapie erhalten haben (1). Diese Patient*innen haben mit einer platinbasierten Therapie oder einer Kombination mit einer Immuntherapie (ggf. auch sequentiell) mindestens eine vorherige systemische Therapielinie erhalten. Für Patient*innen in diesem Stadium der Erkrankung sind kurative Therapieansätze keine Option mehr, die Behandlung erfolgt palliativ. Beim HER2-mutierten NSCLC liegt derzeit noch keine zielgerichtete Therapieoption vor, so dass diese Patientengruppe gegenwärtig nicht angemessen versorgt werden kann. T-DXd stellt die erste zugelassene zielgerichtete Therapie (First-in-Class) bei NSCLC-Patient*innen mit bis dato noch nicht spezifisch therapierbaren HER2-Treibermutationen dar.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das fortgeschrittene NSCLC (UICC-Stadien IIIB bis IV) ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Die Diagnosestellung erfolgt häufig in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (3, 13, 28). Nur 27 % aller Fälle werden hierbei in den frühen Stadien I oder II nach UICC diagnostiziert und bei mehr als 50 % der Patient*innen wird die Krankheit erst in Stadium IV erkannt (9). Damit einher geht eine besonders schlechte Prognose; so liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Patient*innen im Stadium IIIB zwischen 5 und 10 % (9). Im Stadium IV werden die 5-Jahres-Überlebensraten auf etwa 7 % geschätzt (51).

Die HER2-Mutation tritt in 1–1,7 % aller NSCLC auf und stellt somit eine sehr seltene Treibermutation dar, die nahezu nie gleichzeitig mit anderen Treibermutationen vorkommt (19, 47, 48). Das Vorliegen einer HER2-Mutation geht mit einer noch schlechteren Prognose und einer Abnahme des Gesamtüberlebens einher. So liegt in einer prospektiven Studie des Lung Cancer Consortium bei Patient*innen in Stadien I bis IV, die nicht zielgerichtet auf HER2 behandelt wurden, das mediane OS bei Erstdiagnose unter nicht-zielgerichteter Erstlinientherapie bei lediglich 16,44 Monaten im Vergleich zu 31,44 Monaten bei Patient*innen mit einem HER2-Wildtyp (16, 53). 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 (siehe auch unter „Prognose“ im Abschnitt 3.2.1) (16, 19, 46, 53).

Für das HER2-mutierte NSCLC sind noch keine spezifischen Therapien zugelassen (16, 19). Den Patient*innen mit HER2 mutiertem NSCLC steht somit nur eine begrenzte Anzahl an unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten sowie die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung. Dieses Patientenkollektiv kann daher gegenwärtig nicht zielgerichtet und damit nicht adäquat versorgt werden (64). Darüber hinaus liegen auch in nahezu keiner der aktuellen nationalen Leitlinien spezifische Behandlungsempfehlungen bei einer HER2-Treibermutation vor oder die Wirkstoffe zu den Empfehlungen besitzen gegenwärtig noch keine Zulassung in Europa (9, 13). Infolgedessen basiert die Behandlung des zugrundeliegenden Patientenkollektivs derzeit auf dem Therapiealgorithmus für nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie und besteht im Allgemeinen aus Chemo- oder Immuntherapien mit breiter Zulassung und Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib (9). Es besteht daher ein hoher Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen für das vorliegende Patientenkollektiv.

Limitationen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten

Das Therapieziel für Patient*innen mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC ist ausschließlich palliativ. Hierbei stehen eine Verlängerung der Überlebensdauer, eine rasche Linderung der tumorbedingten Symptomatik und die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands oder bis zum Progress im Vordergrund. Die Wahl der Therapie wird dabei vor allem durch das Ausmaß der Nebenwirkungen und die damit verbundene Lebensqualität der Patient*innen bestimmt. Ziel ist es daher, die Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bei einem verträglichen Sicherheitsprofil möglichst lange zu erhalten (4, 65).

Die Wirksamkeit der derzeit zugelassenen, nicht-zielgerichteten Behandlungsoptionen für Patient*innen im AWG ab der Zweitlinientherapie ist begrenzt. Die objektiven Ansprechraten ab der Zweitlinie liegen bei den zugelassenen Chemotherapien, nicht-selektiven HER2-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren zwischen 0–36,0 %. Hierbei weisen Pemetrexed-basierte Chemotherapien ein Ansprechen von 36 % im AWG auf (54, 66). Nicht-selektive TKI-Inhibitoren wie Afatinib, Dacomitinib und Neratinib zeigten Ansprechraten zwischen 0 bis 33 % und unter einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren konnten in Abhängigkeit der Studie und des Anteils an Patient*innen mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % Ansprechraten von 7,4-27,3 % beobachtet werden (38, 39, 67). Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit an wirksamen, zielgerichteten HER2-Therapien in der klinischen Praxis. Eine Therapie mit T-DXd zeigt im Vergleich zu den bisherigen Behandlungsoptionen deutlich höhere Ansprechraten im zugrundeliegenden Patientenkollektiv: In der Studie DESTINY-Lung01 betrug die Ansprechrate 55,0 % (Kollektiv aus NSCLC mit HER2-Mutation und HER2-Überexpression) und in der DESTINY-Lung02 (ausschließlich Patient*innen mit einer HER2-Mutation) 49,0 % (68, 69).

Die derzeit unzureichenden Ansprechraten unter den bisher verfügbaren Behandlungsoptionen spiegeln sich auch in der schnellen Krankheitsprogression sowie im medianen Gesamtüberleben bei den Patient*innen wider. So liegt das mediane progressionsfreie Überleben (Progression free survival, PFS) für Patient*innen im AWG bisher zwischen 2,8 Monaten und 6,9 Monaten. Hierbei zeigen Pemetrexed-basierte Chemotherapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils ein medianes PFS von 5,1 Monaten bzw. 1,9-4,0 Monaten (38, 39, 54, 66, 70, 71). Das mediane Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation ab der Zweitlinie ist ebenfalls sehr begrenzt. Beispielsweise zeigen Patient*innen im AWG unter der Behandlung mit Afatinib – einem irreversiblen TKI der ErbB Familie – ein medianes Gesamtüberleben von 10,0 Monaten (66). Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen gleichermaßen eine mangelnde Wirksamkeit mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,0 Monaten auf (70). Im Vergleich dazu zeigt T-DXd, wie auch bereits hinsichtlich der Ansprechraten, deutlich bessere Werte: So lag das Gesamtüberleben in der Studie DESTINY-Lung01, der Phase I Studie zu T-DXd, bei 17,8 Monaten für Patient*innen mit HER2-Überexpression sowie mit HER2-Mutation. Diese Verbesserung im Gesamtüberleben konnte in der Phase II Studie DESTINY-Lung02 bei Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC mit einem medianen Gesamtüberleben von 19,5 Monaten bestätigt werden. Neben den günstigen Effekten von T-DXd auf die Ansprechraten und das mediane Gesamtüberleben zeigten beide DESTINY-Lung-Studien ein

vorteilhaftes pharmakokinetisches Sicherheitsprofil, was wiederum positive Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient*innen haben kann (68, 69).

Zusammenfassend standen für Patient*innen mit einem HER2-mutierten, fortgeschrittenen NSCLC bisher keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die in der Versorgung eingesetzten Therapieoptionen konnten weder die Überlebensdauer noch die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder die Ansprechraten wesentlich verlängern bzw. verbessern. Dementsprechend konnten Patient*innen mit einer HER2-Mutation bislang nur unzureichend versorgt werden und es bestand ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer verträglichen und zielgerichteten Therapie, die bei einem hohen Therapieansprechen das Hinauszögern der Krankheitsprogression und die Verlängerung des Gesamtüberleben erreichen, bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und ohne Verschlechterung der Lebensqualität.

Fazit

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 mit einer seltenen Treibermutation, im Vordergrund stehen. T-DXd leistet als erste zugelassene HER2-zielgerichtete Therapie – und zudem das erstes zugelassenes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für das Lungenkarzinom in der Europäischen Union – mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der durch den sogenannten Bystander-Antitumor-Effekt auch benachbarte Tumorzellen eliminiert, 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die zugrundeliegende Zielpopulation umfasst erwachsene 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.

Für die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wurde maßgeblich auf Datenbankabfragen (Stand: 13.09.2022) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zurückgegriffen. Die Daten des ZfKD gehen auf jährlichen Schätzungen der Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland zurück und stammen aus den epidemiologischen Krebsregistern der einzelnen Bundesländer. Weitere Angaben wurden dem aktuellen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI entnommen (3).

Das NSCLC wird über die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM)-Kodierung des Lungenkarzinoms C34 („Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) erfasst (72). Diese Kodierung bildet das Lungenkarzinom im Allgemeinen ab und nicht nur Patient*innen mit einem NSCLC. Die ICD-10-GM C34 wird für die Darstellung der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenz) in Deutschland herangezogen, sofern separate Daten verfügbar sind. Angaben im RKI-Bericht beziehen sich jeweils auf die ICD-Kodierungen C33 („Bösartige Neubildung der Trachea“) und C34. Auch für die Prävalenz können in der Datenbank des ZfKD nur Angaben zur ICD C33–34 generiert werden. Weiterhin stehen für das relevante Patientenkollektiv keine bundesweiten epidemiologischen Daten im spezifischen Krankheitsstadium und vorliegender HER2-Mutation zur Verfügung. Die relevante Zielpopulation wird daher nachfolgend im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für das Lungenkarzinom (ICD-10-GM C34) in Deutschland

Inzidenz

Das Lungenkarzinom zählt auch auf Basis des neuesten RKI-Berichts „Krebs in Deutschland 2017/2018“ zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 13,3 % die zweithäufigste und bei Frauen mit 9,4 % die dritthäufigste Krebsneuerkrankung im Referenzjahr 2018 (3).

Im Jahr 2019 sind gemäß der Datenbankabfrage des ZfKD insgesamt 59.151 Patient*innen, davon 23.519 Frauen und 35.632 Männer, an einem Lungenkarzinom (C34) neuerkrankt (siehe Tabelle 3-3). Die Inzidenz ist bei Männern über die letzten drei Jahre in etwa konstant geblieben, bei Frauen allerdings leicht angestiegen.

Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Fallzahlen) des Lungenkarzinoms (ICD-10-GM C34) in den Jahren 2017 bis 2019

Diagnose	2017		2018		2019	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Lunge und Bronchien (C34)	21.867	36.094	22.268	35.654	23.519	35.632
Gesamt (C34)	57.961		57.922		59.151	
Datenstand: 13.09.2022						
Quelle: (73)						

Bei Betrachtung der altersstandardisierten Erkrankungsrate für die ICD-10-GM C33–34 ist seit Ende der 1990er Jahre eine gegenläufige Tendenz bei beiden Geschlechtern zu beobachten (siehe Abbildung 3-1). Während bei Frauen ein kontinuierlicher Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate zu verzeichnen ist, nimmt diese bei Männern im gleichen Zeitraum ab und nähert sich denen der Frauen immer stärker an. Dies lässt sich auf die bereits länger zurückliegenden unterschiedlichen Entwicklungen der Rauchgewohnheiten zurückführen. Das RKI vermutet, dass diese Entwicklung in der Zukunft auch weiter anhalten wird (3).

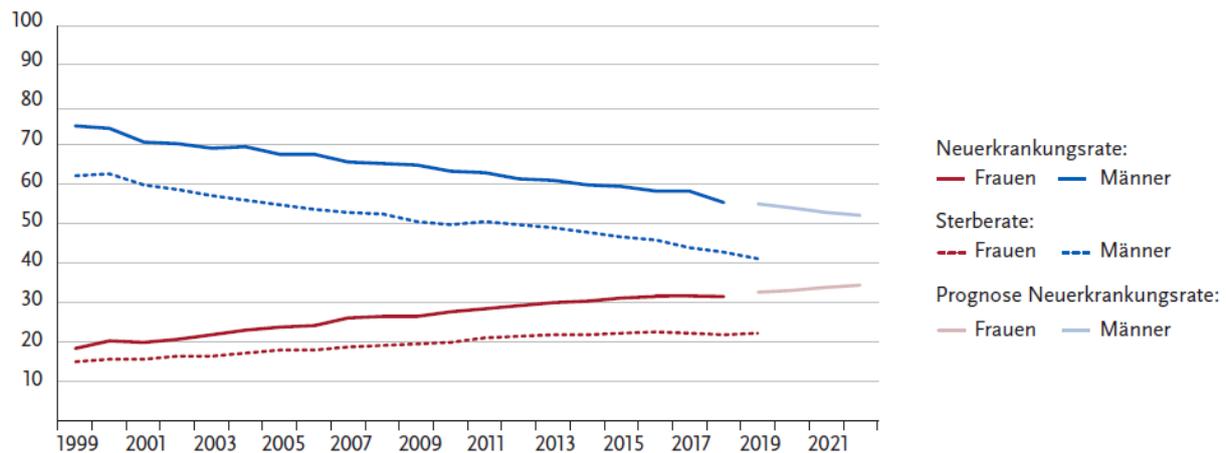


Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 1999–2018/2019 Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000, alter Europastandard)

Quelle: (3)

Unter Zugrundelegung der absoluten Zahlen der inzidenten Fälle (C33–34) ist für denselben Beobachtungszeitraum bei Männern ein nahezu konstanter bzw. nur leicht schwankender Verlauf festzustellen, wohingegen bei Frauen ein deutlicher und stetiger Anstieg der absoluten Fallzahlen zu verzeichnen ist (siehe Abbildung 3-2). Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI, dass etwa 25.000 Frauen bzw. 34.700 Männern an Lungenkrebs neuerkranken. Bei Frauen würde dies einem Anstieg von ca. 14 % im Vergleich zum aktuellen Auswertungsjahr 2018 bedeuten (3).

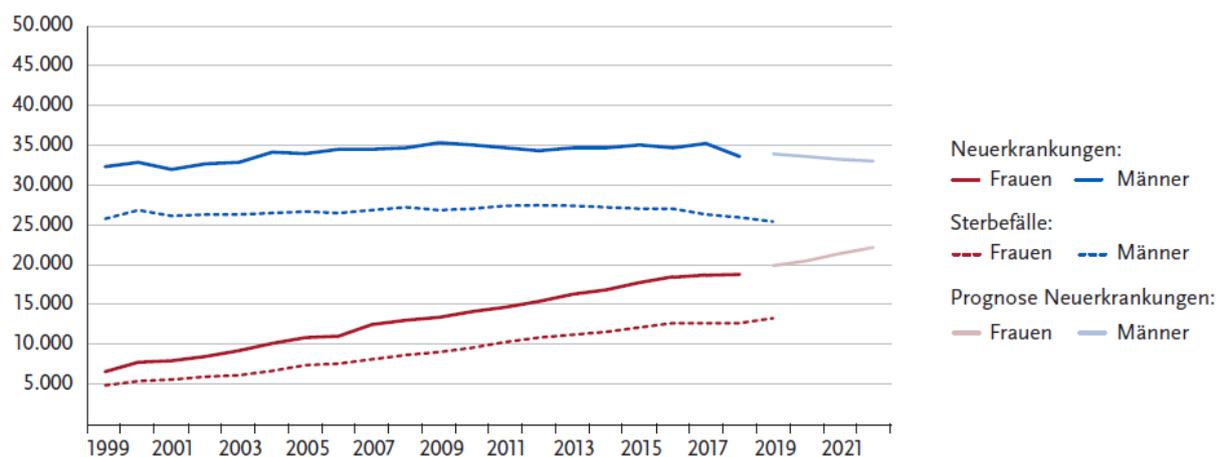


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 1999–2018/2019 Prognose (Inzidenz) bis 2022

Quelle: (3)

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms (C33–34) lag im Jahr 2018 bei 70 Jahren für Männer und bei 69 Jahren für Frauen (3). Insgesamt steigt das Lungenkrebsrisiko mit zunehmendem Alter an. Die Altersgruppe der 75- bis 79-jährigen Männer ist am stärksten von einer Neuerkrankung der Bronchien oder der Lunge (C34) betroffen. Bei Frauen weist die Altersgruppe der 70–74-jährigen die höchste Inzidenz auf. In den Altersgruppen ab 80 Jahren ist die Inzidenz sowohl bei Männern als auch bei Frauen wieder abnehmend (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz (Rohe Rate pro 100.000 Einwohner) des Lungenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen 0-85+

Altersgruppen (Jahre)	Lunge und Bronchien (C34)	
	weiblich	männlich
<15	0,1	0,2
15–19	0,2	0,3
20–24	0,2	0,4
25–29	0,6	0,6
30–34	1,4	1,2
35–39	3,4	3,1
40–44	7,5	8,5
45–49	17	19,9
50–54	37,5	41,7
55–59	69,6	101,0
60–64	124,2	177,1
65–69	158,7	272,1
70–74	187,3	330,6
75–79	174,5	369,2
80–84	129,1	330,3
85 und älter	109,4	294,0
Datenstand: 13.09.2022		
Quelle: (74)		

Prävalenz

Aktuelle Angaben zur bundesweiten 5-Jahres-Prävalenz (91.600 Personen) des Lungenkarzinoms (C33–34) in Deutschland liegen aus dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ für das Jahr 2018 vor (3). Die Prävalenz bezeichnet hierbei die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (31.12.2018) noch lebenden Personen, die innerhalb der fünf zurückliegenden Jahre neu an einem Lungenkarzinom erkrankt sind.

Die Tabelle 3-5 weist zudem die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 auf Basis des ZfKD einschließlich geschlechtsspezifischer Unterschiede aus. Im Falle der Prävalenz ist auch eine separate Datenbankabfrage der ICD-10-GM C34 nicht möglich, sodass diese nur gemeinsam (C33–34) ausgewiesen werden kann. Die 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 93.482 Personen im Jahr 2019 teilte sich auf 54.029 betroffene Männer und 39.453 Frauen auf. Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen sowohl bei Männern als auch bei Frauen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen auf. Analog der Inzidenz ist bei Frauen ebenfalls hinsichtlich der Prävalenz eine leichte Zunahme in den letzten Jahren zu beobachten, während diese bei Männern nahezu konstant bleibt.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33–34) gemäß Altersgruppen und Geschlecht aus den Jahren 2017 bis 2019

Altersgruppen	2017		2018		2019	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0–44	693	702	702	679	680	681
45–54	3.951	4.395	3.942	4.161	3.625	3.782
55–64	10.844	14.100	10.982	14.071	10.997	13.653
65–74	12.248	18.879	12.807	18.725	13.251	18.948
75 +	10.052	16.530	10.268	16.804	10.900	16.965
5-Jahres-Prävalenz Alle Altersgruppen	37.788	54.606	38.701	54.440	39.453	54.029
5-Jahres-Prävalenz Gesamt	92.394		93.141		93.482	
Datenstand: 13.09.2022						
Die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz beinhalten die ICD-Kodierung C33“bösartigen Neubildungen der Trachea“. Mit weniger als 0,1 % der inzidenten Fälle, ist der Anteil an Patient*innen mit einer C33-Kodierung innerhalb der 5-Jahres-Prävalenz ebenso als vernachlässigbar anzusehen.						
Quelle: (75)						

Mortalität

Im Jahr 2019 verstarben laut RKI-Bericht 44.881 Personen an einem Lungenkarzinom (16.999 Frauen und 27.882 Männer; ICD-10-GM C33–34) (3). Wie in Abbildung 3-3 dargestellt, haben Patient*innen, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden, eine

vergleichsweise geringe Lebenserwartung. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im UICC-Stadium IV (gemäß 7. Auflage TNM) lediglich 7 % (Frauen) bzw. 4 % (Männer).

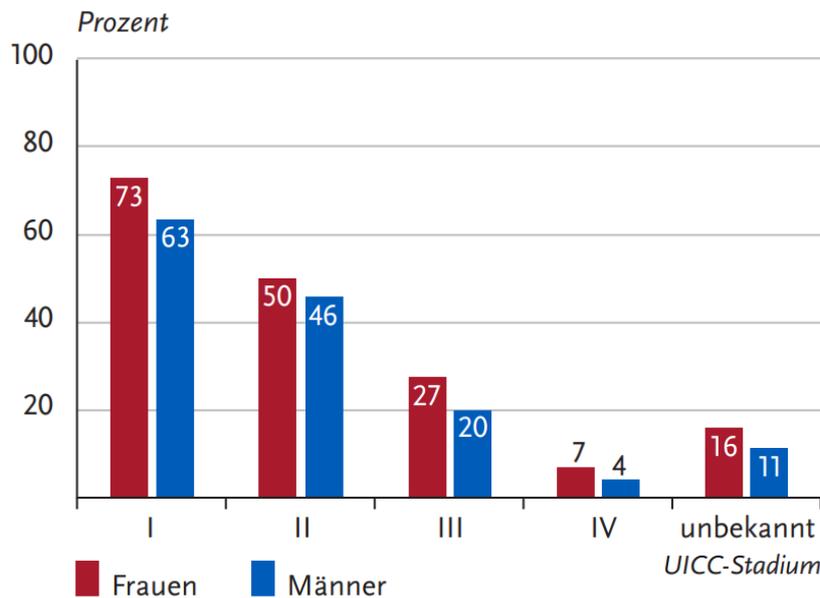


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2016–2018

Quelle: (3)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2028 wird im Folgenden anhand der mittleren Veränderung der verfügbaren Inzidenzen und Prävalenzen der Jahre 2012 bis 2019 (siehe Tabelle 3-6) auf Basis der ZfKD-Datenbank geschätzt.

Tabelle 3-6: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in den Jahren 2015–2019

Jahr	Inzidenz (C34)	5-Jahres-Prävalenz (C33–34)
2015	57.712	87.031
2016	57.523	89.242
2017	57.961	92.394
2018	57.922	93.141
2019	59.151	93.482
Datenstand: 13.09.2022		
Quelle: (76, 77)		

Basierend auf den Angaben zur Inzidenz und Prävalenz aus den Datenbankabfragen beim ZfKD lassen sich die Fallzahlen fortschreiben. Zur Fortschreibung der Werte wird die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate, CAGR) nach folgender Formel ermittelt:

$$CAGR = \left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\left(\frac{1}{\text{Anzahl Jahre}} \right)} - 1$$

Um die CAGR für die Fallzahlen der Inzidenz zu berechnen, wird als Endwert die für das Jahr 2022 vom RKI prognostizierte Fallzahl der Inzidenz von insgesamt 59.700 herangezogen (3). Als Startwert wird der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2019 zugrunde gelegt (Gesamt: 59.151) (76). Für den Zeitraum 2019 bis 2022 ergibt sich hieraus eine CAGR von 0,31 %, die die bisherige steigende Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2020 bis 2021 interpolieren und basierend auf der prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2022 für die kommenden fünf Jahre fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Inzidenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR jeweils auf den Vorjahreswert angewendet.

Für die 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI keine Prognose abgegeben (3). Um die CAGR für die Fallzahlen der Prävalenz zu berechnen, wird als Endwert der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2019 herangezogen (Gesamt: 93.482) (77). Als Startwert wird die Fallzahl der Prävalenz für das Jahr 2015 zugrunde gelegt (Gesamt: 87.031), um die Entwicklung in den letzten fünf verfügbaren Jahren abzubilden. Für den Zeitraum 2015 bis 2019 ergibt sich hieraus eine CAGR von 1,80 %, die die bisherige steigende Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2028 fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Prävalenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR jeweils auf den Vorjahreswert angewendet.

Die anhand der CAGR ermittelten Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2028 sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C34) in den Jahren 2023-2028

Jahr	Inzidenz (C34) ^a	5-Jahres-Prävalenz (C33-34) ^b
2020	59.333	95.168
2021	59.516	96.885
2022	59.700 ^c	98.632
2023	59.884	100.411
2024	60.069	102.222
2025	60.254	104.066
2026	60.440	105.943
2027	60.626	107.854
2028	60.813	109.799

a: Die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von 0,31 %. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

b: Die Berechnung der Fallzahlen der Prävalenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von 1,80 %. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

c: Die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz für das Jahr 2022 sind der Publikation Krebs in Deutschland des RKI entnommen (3).

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf (76, 77).

Für das Jahr 2023 ergeben sich gemäß Fortschreibung 59.884 Neuerkrankungen. Bis zum Jahr 2028 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patient*innen auf 60.813 zu erwarten (siehe Tabelle 3-7).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	10–32	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	68–238	60–209

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patient*innen in der Zielpopulation von T-DXd „Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen“, keine öffentlich zugänglichen spezifischen Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 3-4):

- (1) Ermittlung der Anzahl an inzidenten Patient*innen mit Lungenkarzinom
- (2) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen
- (3) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadium IIIB bis IV)
 - a) Ermittlung des Anteils neu-diagnostizierter NSCLC-Patient*innen im Stadium IIIB bis IV
 - b) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen, die nach Erstdiagnose in frühen Krankheitsstadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln
- (4) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen, die für eine systemische Erstlinien-Therapie geeignet sind
- (5) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit einer HER2-Mutation
- (6) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit Chemotherapie mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper in der Erstlinie
- (7) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit einer Zweitlinientherapie
- (8) Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit einer Drittlinientherapie
- (9) Anzahl der Patient*innen in der Gesamtpopulation

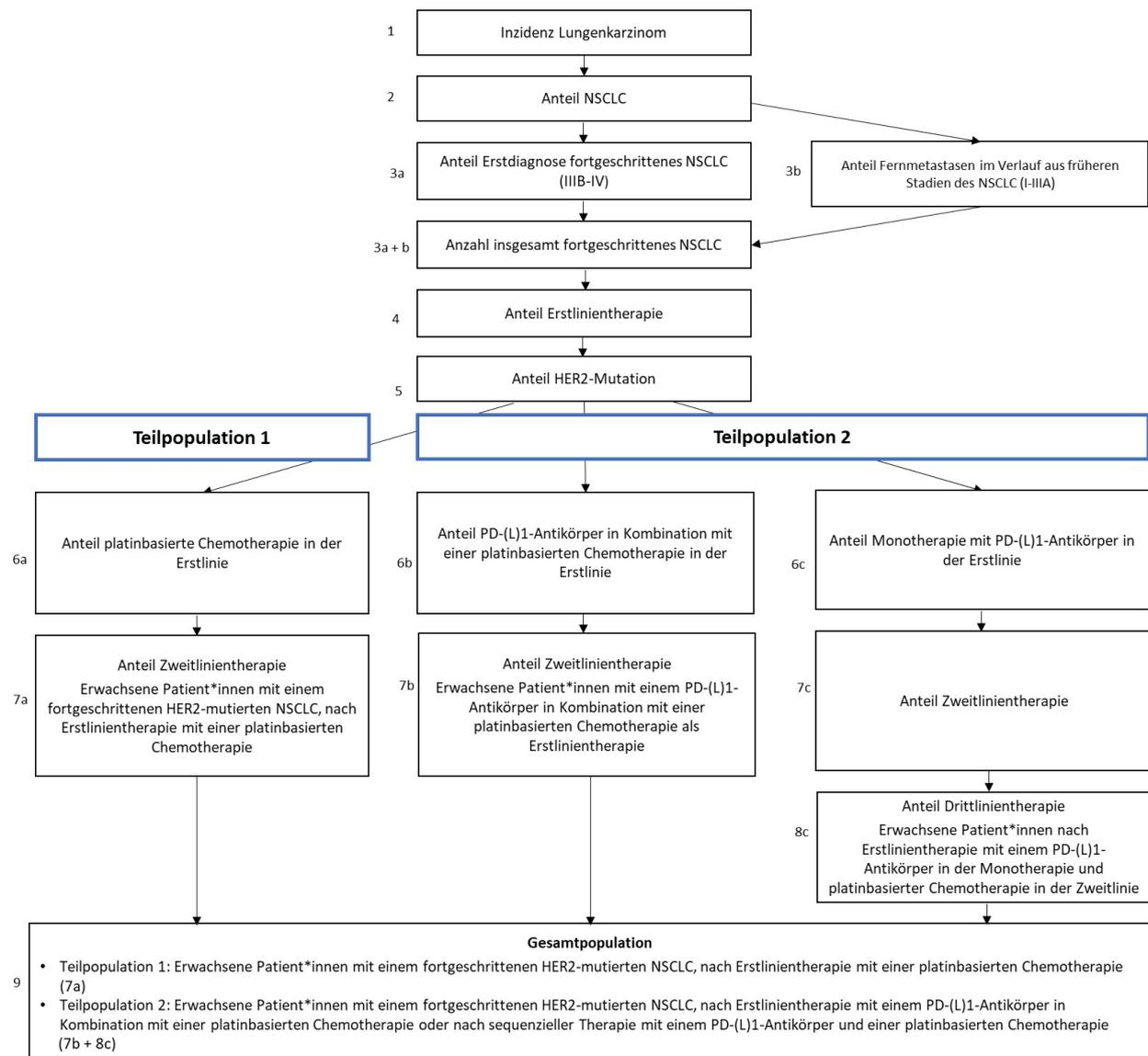


Abbildung 3-4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von T-DXd im vorliegenden AWG

Quelle: eigene Darstellung

In der nachfolgenden Herleitung der Patientenzahlen wird die Anzahl der Patient*innen in jedem Rechenschritt aufgerundet.

Schritt 1: Ermittlung der Anzahl an inzidenten Patient*innen mit Lungenkarzinom

Basierend auf der Prognose der Inzidenz (siehe Abschnitt 3.2.3; Tabelle 3-7) werden insgesamt **59.884** Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom (ICD-10-GM C34) im Jahr 2023 geschätzt.

Die sich auf die Inzidenz aufbauenden Herleitungsschritte werden in Anlehnung an die Tragenden Gründe des G-BA Beschlusses zu Selpercatinib (RET-Fusion-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom nach platinbasierter Chemo- und/oder Immuntherapie) vom 02. September 2021 durchgeführt (78), um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im Indikationsgebiet des NSCLC zu ermöglichen.

Schritt 2: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen

Für den Anteil an Patient*innen mit einem NSCLC, bezogen auf das Lungenkarzinom, liegen unterschiedliche Quellen mit Datenursprung aus Deutschland vor. Gemäß dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV“ liegt der Anteil mit einem NSCLC bei 73,6–83,6 % hinsichtlich aller neuerkrankten Erwachsenen mit Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2014. Fälle, bei denen die Diagnose nur anhand der Todesursache ermittelt wurde (Death certificate only, DCO), wurden nicht in die Anteilsberechnung einbezogen (5).

Neben den Daten des ZfKD kann der NSCLC-Anteil auch anhand einer Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und aus Daten des TRM ermittelt werden. In der Registeranalyse der ADT liegen zu 218.907 neuerkrankten Patient*innen Angaben zum histologischen Subtyp vor. 38.180 Patient*innen (17,4 %) weisen ein SCLC auf, wodurch im Umkehrschluss bei 82,6 % ein NSCLC bestimmt wurde (79). Auf Basis der aktuellsten TRM-Registerauswertung beträgt der Anteil an NSCLC 80,7 % im Jahr 2020, wobei dieser Wert geringfügig überschätzt sein kann, da auch sonstige histologische Subtypen im Anteilswert berücksichtigt sind (80).

Für die Berechnung der Patient*innen mit NSCLC wird die Spanne von 73,6 % bis 83,6 % herangezogen, welcher die Anteile der ADT und des TRM umfasst und auch seitens des G-BA bei Selpercatinib akzeptiert wurde (78).

Basierend auf 59.884 Neuerkrankungen mit einem Lungenkarzinom für das Jahr 2023 ergeben sich **44.075–50.063** NSCLC-Patient*innen.

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadium IIIB bis IV)

Entsprechend der Zulassung ist T-DXd zur Behandlung von Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC indiziert. Dies entspricht den Tumorstadien IIIB bis IV nach UICC 8. Auflage. Die alleinige Betrachtung der Inzidenz aus dem Jahr 2023 vernachlässigt jedoch Patient*innen, die in einem früheren Krankheitsstadium (Stadium I bis IIIA) initial diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf einen Progress in die fortgeschrittenen Stadien erleiden. Um einer Unterschätzung der Zielpopulation durch ein reines Inzidenzmodell entgegenzuwirken, werden diese Patient*innen in einem zweiten Schritt hergeleitet und den Patient*innen aus Schritt 3a hinzugefügt (Schritt 3b).

Schritt 3a: Neu diagnostizierte NSCLC-Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadium IIIB bis IV)

Der Anteil der NSCLC-Patient*innen die sich bei Erstdiagnose gemäß AWG im Krankheitsstadium IIIB und IV befinden, kann dem IQWiG-Bericht zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV, der Beobachtungsstudie aus Deutschland von Boch et al. 2013 und der europäischen EPICLIN-LUNG-Studie von Carrato et al. 2014 entnommen werden. Die in Schritt 2 einbezogene Registeranalyse der ADT wird nicht herangezogen, da der Anteil zum Krankheitsstadium III

nur gesamthaft ausgewiesen ist und keine Differenzierung in die Stadien IIIA und IIIB gemäß der verwendeten 7. Auflage des UICC stattfindet (79).

Gemäß dem Bericht des IQWiG beträgt der Anteil an neuerkrankten NSCLC-Patient*innen (nur Fälle mit zugewiesenen UICC-Stadien der 7. Auflage berücksichtigt) im UICC-Stadium IIIB (entspricht in der UICC-Version IIIB und IIIC) und IV 59,9 % (IIIB: 9,6 %; IV: 50,4 %) bis 61,1 % (IIIB: 9,3 %; IV: 51,8 %) (5).

Im Rahmen der deutschen Beobachtungsstudie, die zwischen 2009–2010 im HELIOS-Klinikum Berlin durchgeführt wurde, lag der Anteil an Patient*innen mit einem NSCLC bei Diagnose im Krankheitsstadium IIIB/IV bei 51,8 % (379 von 732 Patient*innen). Grundlage der Klassifikation bildete ebenso die 7. Auflage des UICC (81).

In der europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose von den 513 eingeschlossenen deutschen NSCLC-Patient*innen 61,6 % im Stadium IIIB (entspricht in der UICC-Version IIIB und IIIC) (20,3 %) oder im Stadium IV (41,3 %) (UICC 6. Auflage) (82).

Analog den Tragenden Gründen des G-BA zu Selpercatinib wird die akzeptierte Spanne aus den beiden Beobachtungsstudien von Boch et al. und Carrato et al. (EPICLIN-LUNG) gebildet (78). Entsprechende Anteile, die sich aus Daten des IQWiG Bericht zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD ableiten lassen, liegen im Rahmen dieser Spanne. Auf Basis des Anteils von 51,8–61,6 % ergeben sich **22.831–30.839** Patient*innen mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV.

Es gilt zu berücksichtigen, dass die verwendeten Quellen bei der Stadieneinteilung noch nicht nach der 8. Auflage der UICC-Klassifikation differenzieren. Deswegen ist dieser Schritt mit einer geringen Unsicherheit behaftet.

*Schritt 3b: Patient*innen, die nach Erstdiagnose in frühen Krankheitsstadien (Stadium I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankungen Fernmetastasen entwickeln*

Die Anteilswerte früher Krankheitsstadien (I bis IIIA) betragen 38,4–48,2 % (Umkehrschluss aus der Spanne des Anteils an NSCLC-Patient*innen in den Stadien IIIB/IV von 51,8–61,6 % aus Schritt 3a).

Zur Berechnung des Anteils an Patient*innen, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln, wurde die 5-Jahres-Progressionsrate aus den Daten des TRM (34,2 %) mit dem 5-Jahres-Mittelwert der inzidenten NSCLC-Fälle, die in einem frühen Krankheitsstadium erstdiagnostiziert wurden, multipliziert (51). Der Zeitraum von 5 Jahren entspricht dem Nachsorgezeitraum für NSCLC-Patient*innen in der S3-Leitlinie (13). Basierend auf den Auswertungen des TRM und den Anteilswerten früher Stadien erleiden 13,1–16,5 % der Patient*innen mit Erstdiagnose in einem frühen Stadium innerhalb von fünf Jahren im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen.

Dies entspricht 5.701–8.156 Patient*innen, die in einem frühen Krankheitsstadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.

Diese Anzahl wird zu den Patient*innen, welche ihre Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB bis IV) erhalten haben, addiert. Somit ergeben sich für das Jahr 2023 insgesamt **28.532–38.995** Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC.

Schritt 4: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

Patient*innen, die für eine Behandlung von T-DXd infrage kommen, müssen für eine Erstlinientherapie geeignet sein. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib wurde seitens G-BA eine Spanne in Höhe von 76,9–96,1 % hinsichtlich einer systemischen Erstlinientherapie akzeptiert (78). Dieser Spanne liegen die Daten der Beobachtungsstudie EPICLIN-Lung aus dem Jahr 2009-2010 (Stadium IV: 76,9 %) sowie die Daten einer GKV-Routinedatenanalyse mit Datenstand 2011-2016 (Stadium IIIB bis IV: 96,1 %) zugrunde (82, 83).

Unter Berücksichtigung der Spanne von 76,9–96,1 % ergeben sich **21.942–37.475** Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC und Eignung für eine systemische Erstlinientherapie.

Schritt 5: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit einer HER2-Mutation

Entsprechend der Zulassung ist T-DXd zur Behandlung von Patienten mit einer aktivierenden HER2-Mutation indiziert. Zur Ermittlung des Anteils von Patient*innen mit NSCLC die eine HER2-Mutation aufweisen, wird auf drei Studien zurückgegriffen und aus den Anteilswerten eine Spanne gebildet.

Die größte und aktuellste deutsche Datenbasis für aktivierende HER2-Mutationen liegt durch Patientendaten des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs vor, an der 23 deutsche Zentren teilnehmen. Frost et al. berichten in ihrer im Jahr 2022 veröffentlichten Publikation die Verteilung von Treibermutationen bei 25.730 konsekutiv genotypisierten Patient*innen im Krankheitsstadium IIIB bis IV. Eine HER2-Mutation konnte in 1,0 % der analysierten Fälle identifiziert werden (47).

Der Anteil von 1,0 % HER2-Mutation wird ebenfalls in der zweitgrößten europäischen Datenbasis bestätigt. Barlesi et al. berichten bei 11.723 NSCLC Patient*innen, welche im Zeitraum zwischen April 2012 und April 2013 in 28 zertifizierten genetischen Zentren in Frankreich genotypisiert wurden, einen Anteil von 1.0 % HER2-Mutation (48).

In einer weiteren Studie mit teilnehmenden Zentren aus Frankreich, der Schweiz und Spanien wurde bei 65 von 3.800 getesteten Patient*innen mit NSCLC eine HER2-Mutation festgestellt. Dies entspricht einem Anteil von 1,7 % (19).

Darüber hinaus existieren weitere Publikationen im deutschen und europäischen Kontext. Diese sind allerdings mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, wie beispielsweise der fehlenden

Aufteilung in Mutation, Amplifikation und Überexpression, einer geringen Stichprobengröße oder fehlender Aktualität.

Aus den Angaben der oben genannten Studien ergibt sich eine Spanne von 1,0–1,7 % für Patient*innen mit einer HER2-Mutation. Daraus ergeben sich **220–638** Patient*innen für die weitere Herleitung der Zielpopulation.

Schritt 6: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit Chemotherapie mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper in der Erstlinie

Entsprechend der Aufteilung des G-BA setzt sich die Patientenpopulation aus zwei Untergruppen zusammen, die in der Erstlinientherapie folgende Behandlungen erhalten haben:

- Teilpopulation 1: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie
- Teilpopulation 2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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

Für die Abschätzung der Teilpopulationen wurden die unterschiedlichen Behandlungsalgorithmen anhand der S3-Leitlinie zu Grunde gelegt (13). So wurden für die Teilpopulation 2 neben Patient*innen mit Kombinationstherapie aus PD-(L)1-Antikörper und platinbasierter Chemotherapie in Erstlinie ebenfalls Patient*innen nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie als Zweitlinientherapie berücksichtigt.

Für die weiteren Berechnungen ergeben sich damit folgende Therapiealgorithmen:

- a) Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie, Zweitlinientherapie mit T-DXd (Teilpopulation 1)
- b) Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie, Zweitlinientherapie mit T-DXd (Teilpopulation 2)
- c) Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie, Zweitlinientherapie mit platinbasierter Chemotherapie, Drittlinientherapie mit T-DXd (Teilpopulation 2)

Zur Ermittlung der Anteile von Patient*innen mit den oben aufgeführten Erstlinientherapien wird auf die Tragenden Gründe der G-BA Beschlüsse zu Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12-Mutation, ≥ 1 Vortherapie), Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten) und Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [NSCLC]) zurückgegriffen (84-86).

Folgende Anteile werden in den zuvor aufgeführten G-BA Beschlüssen genannt:

Bei a) Patient*innen mit einer platinbasierten Chemotherapie, liegt der Anteil bei 10,7 %, für b) Patient*innen die eine Kombination aus einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten bei 75,0 % und für c) Patient*innen die einen PD-(L)1-Inhibitor als Erstlinienmonotherapie erhalten, liegt der Anteil bei 14,3 %.

Daraus ergeben sich folgende Patientenzahlen für die drei Erstlinientherapiemöglichkeiten:

- a) 24–69 Patient*innen
- b) 165–479 Patient*innen
- c) 32–92 Patient*innen

Schritt 7: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit einer Zweitlinientherapie

Da nicht alle NSCLC-Patienten*innen nach einer Erstlinientherapie eine weitere Therapielinie erhalten, muss zur Bestimmung der Größe der Patientenpopulation zusätzlich noch der Anteil an Patient*innen berücksichtigt werden, für den eine Zweitlinientherapie in Frage kommt. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib wurde seitens G-BA eine Spanne von 38,7–45,9 % hinsichtlich einer Zweitlinientherapie akzeptiert (78). Dies entspricht 87–295 Patient*innen. Diese teilen sich wie folgt auf die beschriebenen Vortherapien in der Erstlinientherapie auf:

- a) 10–32 Patient*innen
- b) 64–220 Patient*innen
- c) 13–43 Patient*innen

Schritt 8: Ermittlung des Anteils an NSCLC-Patient*innen mit einer Drittlinientherapie

Zur Bestimmung der Anteile der Patient*innen, die nach 2 vorangegangenen Therapielinien für eine weitere Therapie in Frage kommen, wird auf die ebenfalls im Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib seitens des G-BA akzeptierte Spanne von 30,0–40,0 % zurückgegriffen (78). Angewendet auf Population c), unter der Annahme, dass entsprechend der S3-Leitlinie, 100 % der Patient*innen eine platinbasierte Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten, entspricht dies:

- c) 4–18 Patient*innen

Schritt 9: Anzahl der Patient*innen in der Gesamtpopulation

In der Summe erhalten somit 78–270 Patient*innen eine Zweit- bzw. Drittlinientherapie (Summe aus Schritt 7a, 7b und Schritt 8c).

Diese teilen sich wie folgt auf die beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen auf:

- Teilpopulation 1: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie: 10–32 Patient*innen
- Teilpopulation 2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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: 68–238 Patient*innen

Schritt 10: Anzahl der Patient*innen in der GKV

Für die Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird von einem Anteil von 87,77 % GKV-Versicherter an der Gesamtpopulation ausgegangen. Zur Ermittlung dieses Anteils wurden die zuletzt verfügbaren Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten sowie die zuletzt verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland herangezogen (87, 88).

Tabelle 3-9: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV

	Anzahl	Anteil
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	84.432.670	–
GKV-Versicherte ^b	74.110.086	87,77 %
a: Stand 31.03.2023 b: Im Jahr 2023 (Stand: Februar 2023) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: (87, 88)		

Bezogen auf die in Schritt 9 berechnete Anzahl von **78–270 Patient*innen** mit einem fortgeschrittenen NSCLC, deren Tumore eine aktivierende HER2-Mutation aufweisen und die eine systemische Therapie nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie benötigen ergibt sich eine Anzahl von **69–238 GKV-versicherter Patient*innen** in der Zielpopulation.

Diese teilen sich wie folgt auf die beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen auf:

- Teilpopulation 1: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie: 9–29 Patient*innen.

- Teilpopulation 2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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 Patient*innen.

Die einzelnen Herleitungs- und Rechenschritte für das vorliegende AWG können der zusammenfassenden Tabelle 3-10 entnommen werden.

Tabelle 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl an GKV-Patient*innen in der Zielpopulation

Schritt	Population	Anzahl	Anteil (%)	Quelle
1	Patient*innen mit Lungenkarzinom (C34) im Jahr 2023	59.884	–	(89)
2	Patient*innen mit NSCLC	44.075–50.063	73,6–83,6	(78)
3	a) NSCLC-Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium (IIIB und IV)	22.831–30.839	51,8–61,6	(5, 78, 81, 82)
	b) NSCLC-Patient*innen, die nach Erstdiagnose in frühen Stadien (I bis IIIA) im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln	5.701–8.156	–	(51, 78)
	NSCLC-Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium (IIIB und IV) – insgesamt	28.532–38.995	–	
4	NSCLC-Patient*innen im Stadium IIIB bis IV, die für eine systemische Erstlinien-Therapie geeignet sind	21.942–37.475	76,9–96,1	(78, 82, 83)
5	NSCLC-Patient*innen mit einer HER2-Mutation	220–638	1,0–1,7	(19, 47, 48)
6	a) NSCLC-Patient*innen mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie	24–69	10,7	(84-86)
	b) NSCLC-Patient*innen mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie	165–479	75,0	
	c) NSCLC-Patient*innen mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie	32–92	14,3	

Schritt	Population	Anzahl	Anteil (%)	Quelle
7	NSCLC-Patient*innen mit einer Zweitlinientherapie			
	a) NSCLC-Patient*innen nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	10–32	38,7–45,9	(78)
	b) NSCLC-Patient*innen mit einem PD-(L)1 Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinientherapie	64–220	38,7–45,9	
	c) NSCLC-Patient*innen mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie	13–43	38,7–45,9	
	NSCLC-Patient*innen mit einer Zweitlinientherapie – insgesamt	87–295	–	
8	NSCLC-Patient*innen mit einer Drittlinitherapie			
	c) NSCLC-Patient*innen mit einem PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie ^a	4–18	30,0–40,0	(78)
9	Gesamtpopulation			
	<u>Teilpopulation 1</u> : NSCLC-Patient*innen nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	10–32	–	
	<u>Teilpopulation 2</u> : NSCLC-Patient*innen 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	68–238	–	
	Gesamtpopulation	78–270	–	
10	GKV-Versicherte-Zielpopulation			
	<u>Teilpopulation 1</u> : NSCLC-Patient*innen nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	9–29	87,77	(87, 88)
	<u>Teilpopulation 2</u> : NSCLC-Patient*innen 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	87,77	
	GKV-Versicherte-Zielpopulation gesamt	69–238	–	
<p>a: Annahme 100 % Chemotherapie in der Zweitlinie (gemäß S3-Leitlinie) NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1. Quelle: (89)</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)	Teilpopulation 1: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	9–29
	Teilpopulation 2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patient*innen in der Zielpopulation und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. In der Gesamtschau konnte bei erwachsenen 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 für T-DXd ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Charakterisierung der Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation zu T-DXd. Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde insbesondere auf relevante Leitlinien sowie auf Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Es wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Identifizierung von validen Quellen mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext. Weiterhin wurden auch europäische und internationale Publikationen einbezogen, sofern keine spezifischen Angaben für Deutschland vorlagen. Für die Beschreibung der Epidemiologie des NSCLC und zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation wurden u. a. Daten des RKI/ZfKD, des TRM am Tumorzentrum München verwendet. Weiterhin wurden Quellen, auf die sich der G-BA in den Tragenden Gründen zu den jeweiligen G-BA-Beschlüssen bezieht, Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit sowie weitere Primärliteratur verwendet. Relevante Primär- und Sekundärliteratur wurde mithilfe einer orientierenden Recherche in PubMed (Medline) identifiziert. Die entsprechenden Quellen sind im Text zitiert und der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 zu entnehmen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Pineros, M. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021(149): 778-789.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 04.09.2023]. 2021.
4. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66(1): 7-30.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 798: Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. Auftrag: GA17-02. [online]. Stand: 29.07.2019. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2019.
6. American Cancer Society. About Lung Cancer. What is Lung Cancer? [online]. Stand: 12.01.2023. URL: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html> [Zugriff: 04.10.2023]. 2023.
7. Karger PharmaForum. Onkologie Therapie des NSCLC unter geronto-onkologischen Aspekten: Auch ältere Patienten können von einer modernen Zweifachkombination profitieren. *2011(34): 562-563.*
8. Kraywinkel, K., Schönfeld, I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2018; 24(12): 946-951.
9. 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.
10. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–HealthProfessional Version [online]. Stand: 17.02.2023. URL: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> [Zugriff: 04.10.2023]. 2023.

11. Pelaj, P. NSCLC – Ein Überblick über das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. [online]. Stand: 17.06.2022. URL: https://www.journalonko.de/thema/lesen/ueberblick_ueber_das_nicht_kleinzellige_lungenkarzinom_nslc#6Wie%20entsteht%20das%20nicht-kleinzellige%20Bronchialkarzinom [Zugriff: 04.10.2023]. 2022.
12. Schaller, K., Kahnert, S., Graen, L., Mons, U., Ouedraogo, N. Tabakatlas Deutschland 2020. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. [online]. Stand: 2020 [Zugriff: 04.09.2023]. 2020.
13. 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.
14. Nowak, D., Huber, R. M. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München 2014: 282-300.
15. Chu, Q. S. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. Ther. Adv. Med. Oncol. 2020; 12: 1758835919895756.
16. Pillai, R. N., Behera, M., Berry, L. D., Rossi, M. R., Kris, M. G. et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017; 123(21): 4099-4105.
17. Kim, E. K., Kim, K. A., Lee, C. Y., Shim, H. S. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. PLoS One 2017; 12(2): e0171280.
18. Griesinger, F., Eberhardt, W., Nusch, A., Reiser, M., Zahn, M.-O. et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184.
19. Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., Cortot, A. B., Barlesi, F. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003.
20. Yu, Y., Yang, Y., Li, H., Fan, Y. Targeting HER2 alterations in non-small cell lung cancer: Therapeutic breakthrough and challenges. Cancer Treatment Reviews 2023: 102520.
21. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.

22. Simmons, C. P., Macleod, N., Laird, B. J. Clinical management of pain in advanced lung cancer. *Clin. Med. Insights Oncol.* 2012; 6: 331-346.
23. Choi, S., Ryu, E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 2018; 27(1).
24. Cleeland, C. S. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2007(37): 16-21.
25. Houlihan, N. G., Inzeo, D., Joyce, M., Tyson, L. B. Symptom Management of Lung Cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2004; 8(6): 645-652.
26. Serke, M. Lungenkarzinom: Was bei Frauen anders ist. *Dtsch Arztebl International* 2020; 117(7): [4].
27. Serke, M., Stanzel, F., Westhoff, M. Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2013; 34: 270-279.
28. Duma, N., Santana-Davila, R., Molina, J. R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(8): 1623-1640.
29. National Lung Screening Trial Research Team The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258(1): 243-253.
30. National Lung Screening Trial Research Team Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(5): 395-409.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 982: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. Auftrag: S19-02. [online]. Stand: 19.10.2020. URL: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2020.
32. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., Adjei, A. A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83(5): 584-594.
33. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1): 260-271.
34. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. et al. Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie* 2016; 70(9): 567-578.
35. Stinchcombe, T. E. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2014; 6(5): 240-253.
36. Skoulidis, F., Li, B. T., Dy, G. K., Price, T. J., Falchook, G. S. et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(25): 2371-2381.

37. 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.
38. 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.
39. Vathiotis, I. A., Charpidou, A., Gavrielatou, N., Syrigos, K. N. HER2 Aberrations in Non-Small Cell Lung Cancer: From Pathophysiology to Targeted Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(12).
40. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-182.
41. Shitara, K., Yatabe, Y., Matsuo, K., Sugano, M., Kondo, C. et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16(2): 261-267.
42. Stephens, P., Hunter, C., Bignell, G., Edkins, S., Davies, H. et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431(7008): 525-526.
43. Mar, N., Vredenburgh, J. J., Wasser, J. S. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 87(3): 220-225.
44. Guo, Y., Cao, R., Zhang, X., Huang, L., Sun, L. et al. Recent progress in rare oncogenic drivers and targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 10343.
45. 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.
46. 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.
47. Frost, N., Griesinger, F., Hoffmann, H., Länger, F., Nestle, U. et al. Lung Cancer in Germany. *J. Thorac. Oncol.* 2022; 17(6): 742-750.
48. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426.
49. Mazieres, J., Barlesi, F., Filleron, T., Besse, B., Monnet, I. et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann. Oncol.* 2016; 27(2): 281-286.

50. Zhao, Y., Wang, S., Yang, Z., Dong, Y., Wang, Y. et al. Co-Occurring Potentially Actionable Oncogenic Drivers in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front. Oncol.* 2021; 11: 665484.
51. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival [online]. Stand: 14.04.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
52. Liu, L., Shao, X., Gao, W., Bai, J., Wang, R. et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(12): 1922-1932.
53. Arcila, M. E., Chaft, J. E., Nafa, K., Roy-Chowdhuri, S., Lau, C. et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4910-4918.
54. Wang, Y., Zhang, S., Wu, F., Zhao, J., Li, X. et al. Outcomes of Pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 326.
55. Wei, X. W., Gao, X., Zhang, X. C., Yang, J. J., Chen, Z. H. et al. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non-small cell lung cancer. *Thoracic cancer* 2020; 11(6): 1512-1521.
56. Genova, C., Rossi, G., Tagliamento, M., Rijavec, E., Biello, F. et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14(4): 367-383.
57. Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiatti, R., Ahluwalia, M. S. et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 5.
58. World Health Organization (WHO). Palliative care [online]. Stand: 05.08.2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> [Zugriff: 11.09.2023]. 2020.
59. Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 1008-1014.
60. Liu, W. J., Du, Y., Wen, R., Yang, M., Xu, J. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer. *Pharmacol Ther* 2020; 206: 107438.
61. 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.
62. Zhao, J., Xia, Y. Targeting HER2 Alterations in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review. *JCO Precis. Oncol* 2020(4): 411-425.
63. Economopoulou, P., Mountzios, G. The emerging treatment landscape of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2018; 6(8): 138.

64. Kim, S. Y., Halmos, B. Choosing the best first-line therapy: NSCLC with no actionable oncogenic driver. *Lung cancer management* 2020; 9(3): LMT36.
65. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). ONKO Internetportal: Lungenkrebs rechtzeitig erkennen. Symptome: Welche Beschwerden verursacht Lungenkrebs? [online]. Stand: 04.07.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/definition/frueherkennung.html> [Zugriff: 05.09.2023]. 2018.
66. Fan, Y., Chen, J., Zhou, C., Wang, H., Shu, Y. et al. Afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations, previously treated with chemotherapy: A phase II trial. *Lung Cancer* 2020; 147: 209-213.
67. Ou, S.-H. I., Lin, H. M., Hong, J.-L., Yin, Y., Jin, S. et al. Comparative effectiveness of mobocertinib and standard of care in patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations: An indirect comparison. *Lung Cancer* 2023; 179: 107186.
68. 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.
69. Daiichi Sankyo. Post-hoc Analysen zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 für die Studie DESTINY-Lung02. Stand: 15.05.2023. 2023.
70. Saalfeld, F. C., Wenzel, C., Christopoulos, P., Merkelbach-Bruse, S., Reissig, T. M. et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 16(11): 1952-1958.
71. Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A. B. et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann. Oncol.* 2019; 30(8): 1321-1328.
72. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2024. Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [online]. Stand: 15.09.2023. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html> [Zugriff: 05.10.2023]. 2023.
73. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Bösartige Neubildung der Trachea (C33); Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2017-2019 in Deutschland, nach Geschlecht und Diagnose. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
74. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Bösartige Neubildung der Trachea (C33); Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34). Inzidenz, rohe Raten für das Jahr 2019 in Deutschland, nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.

75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Bösartige Neubildung der Trachea (C33); Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34). Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2017-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
76. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2012-2019 in Deutschland. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Bösartige Neubildung der Trachea (C33); Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2012-2019 in Deutschland. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) [online]. Stand: 02.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selperacitinib_D-655_TrG.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2021.
79. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2020.
80. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival. [online]. Stand: 14.04.2022. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
81. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D. et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4).
82. Carrato, A., Vergnenègre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30(3): 447-61.
83. Hardtstock, F., Myers, D., Li, T., Cizova, D., Maywald, U. et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 260.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie). Vom 4. August 2022 [online]. Stand: 04.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten). Vom 1. September 2022 [online]. Stand: 01.09.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)) [online]. Stand: 02.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2023.
87. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Februar 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) [online]. Stand: 01.03.2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2023.pdf [Zugriff: 11.09.2023]. 2023.
88. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht zum 31.03.2023 [online]. Stand: 11.07.2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186> [Zugriff: 04.09.2023]. 2023.
89. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Herleitung der Zielpopulation. Stand: 2023. 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie				
Docetaxel ^a	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Pemetrexed ^b		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Nivolumab		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 14-Tagezyklus	26,1 Zyklen	1
Pembrolizumab ^c		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus oder eines 42-Tagezyklus	17,4 Zyklen oder 8,7 Zyklen	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Atezolizumab	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 14-Tagezyklus	26,1 Zyklen	1
		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	1
Docetaxel+Nintedanib ^d		<u>Docetaxel:</u> In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Docetaxel:</u> 17,4 Zyklen	<u>Docetaxel:</u> 1
		<u>Nintedanib:</u> In Zyklen, 2-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 2–21 eines 21- Tagezyklus	<u>Nintedanib:</u> 17,4 Zyklen	<u>Nintedanib:</u> 20

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
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)				
Afatinib	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	kontinuierlich: 1 × täglich	365	1
Pemetrexed		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Pemetrexed</i>		
Erlotinib		kontinuierlich: 1 × täglich	365	1
Docetaxel		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Docetaxel</i>		
Docetaxel+Ramucirumab		<u>Docetaxel:</u> In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Docetaxel:</u> 17,4 Zyklen	<u>Docetaxel:</u> 1
		<u>Ramucirumab:</u> In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Ramucirumab:</u> 17,4 Zyklen	<u>Ramucirumab:</u> 1
Docetaxel+Nintedanib		<i>Siehe Teilpopulation 1 Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib</i>		
Vinorelbin	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 7- Tagezyklus	52,1 Zyklen	1	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden</i></p> <p>a: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren. b: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %). d: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quellen: (1-11)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 befindet sich der Behandlungsmodus, die Anzahl Behandlungen pro Patient*in pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen. Die Tabelle 3-13 beinhaltet den Behandlungsmodus und die Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel T-DXd sowie für die zVT.

Alle nachfolgenden Angaben entstammen den zugehörigen Fachinformationen der in Abschnitt 3.1 aufgeführten Wirkstoffe (1-11).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Trastuzumab deruxtecan

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (4). Die empfohlene Dosis beträgt 5,4 mg/kg als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tagezyklus). Die Initialdosis wird mit einer Dauer von 90 Minuten verabreicht. Die nachfolgenden Dosen können jeweils über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden, wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für T-DXd ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC nach Erstlinien-Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie

Docetaxel

Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF pro Gabe eines dreiwöchigen Zyklus als eine einstündige Infusion bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (8).

Daraus folgen 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr. Die zVT Docetaxel als Monotherapie ist gemäß G-BA nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren adäquat (8).

Pemetrexed

Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (9, 12). Die empfohlene Dosis von 500 mg/m² KOF wird in einer zehnminütigen i.v. Infusion am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Damit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (9). Die zVT Pemetrexed als Monotherapie ist gemäß G-BA nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren adäquat (12).

Nivolumab

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Es wird in einer Dosis von 240 mg alle zwei Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten verabreicht. Daraus abgeleitet ergeben sich 26,1 Behandlungszyklen und 26,1 Behandlungstage pro Jahr (3).

Pembrolizumab

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Die empfohlenen Dosis von entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen wird intravenös über 30 Minuten verabreicht (6). Daraus abgeleitet ergeben sich 17,4 oder 8,7 Behandlungszyklen und 17,4 oder 8,7 Behandlungstage pro Jahr.

Atezolizumab

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patient*innen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Die empfohlene Dosis beträgt entweder 840 mg alle zwei Wochen, 1.200 mg alle drei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen als i.v. Infusion über 60 Minuten (7). Daraus abgeleitet ergeben sich für einen 14-tägigen-Zyklus 26,1 Behandlungszyklen und 26,1 Behandlungstage, für einen 21-tägigen Zyklus 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage sowie für einen 28-tägigen-Zyklus 13,0 Behandlungszyklen und 13,0 Behandlungstage pro Jahr.

Docetaxel+Nintedanib

Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (2, 12). Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht (8). Dies entspricht 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Nintedanib wird in einer empfohlenen Dosis von 200 mg zweimal täglich, in einem Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen zwei bis 21 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht (2). Somit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und 348,0 Behandlungstage mit Nintedanib.

Die zVT Docetaxel in Kombination mit Nintedanib gilt gemäß G-BA nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren (12).

Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen HER2-mutierten 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

Die im Folgenden aufgelisteten Wirkstoffe werden unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie Histologie eingesetzt.

Afatinib

GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich oral und sollte nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Darüber hinaus sollte mindestens drei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach Einnahme von Afatinib keine Nahrungsaufnahme erfolgen (1). Bei einer kontinuierlichen Einnahme über 365 Tagen ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr.

Pemetrexed

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed können der Beschreibung zu Teilpopulation 1 entnommen werden.

Erlotinib

Erlotinib ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 150 mg oral. Die Einnahme soll mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen. Bei einer kontinuierlichen Einnahme über 365 Tagen ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr (13).

Docetaxel

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel können der Beschreibung zu Teilpopulation 1 entnommen werden.

Docetaxel+Ramucirumab

Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Docetaxel wird in Kombination mit Ramucirumab beim NSCLC nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF

als i.v. Infusion über eine Stunde an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus gegeben (8). Dies führt zu 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstage pro Jahr.

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel wird in einer empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht an Tag eins eines 21-Tage-Zyklus, vor der Infusion mit Docetaxel, angewendet. Die Infusionsdauer beträgt etwa 60 Minuten. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen und 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (5).

Docetaxel+Nintedanib

Die Angaben zum Behandlungsmodus der Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib können der Beschreibung zu Teilpopulation 1 entnommen werden.

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie bei Patient*innen mit NSCLC (Stadium III oder IV) in einem einwöchigen Zyklus als i.v. Infusion (langsamer Bolus über sechs bis zehn Minuten oder als Kurzinfusion 20-30 Minuten) verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 25-30 mg/m² KOF (11). Somit ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen und 52,1 Behandlungstage pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie			
Docetaxel ^a	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4
Pemetrexed ^b		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4
Nivolumab		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 14-Tagezyklus	26,1
Pembrolizumab ^c		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus oder eines 42-Tagezyklus	17,4 oder 8,7
Atezolizumab		In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 14-Tagezyklus	26,1
	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	
	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 28-Tagezyklus	13,0	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel+Nintedanib ^d	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	<u>Docetaxel:</u> In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Docetaxel:</u> 17,4
		<u>Nintedanib:</u> In Zyklen, 2-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 2– 21 eines 21- Tagezyklus	<u>Nintedanib:</u> 348
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)			
Afatinib	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	kontinuierlich: 1 × täglich	365
Pemetrexed		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Pemetrexed</i>	
Erlotinib		kontinuierlich: 1 × täglich	365
Docetaxel		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Docetaxel</i>	
Docetaxel+Ramucirumab		<u>Docetaxel:</u> In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Docetaxel:</u> 17,4
		<u>Ramucirumab:</u> In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	<u>Ramucirumab:</u> 17,4
Docetaxel+Nintedanib		<i>Siehe Teilpopulation 1 Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib</i>	
Vinorelbin	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 7-Tagezyklus	52,1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren. b: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq1 %). d: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie:</p> <p>Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: (1-11)</p>			

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für T-DXd und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Es wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen angegeben. Die Berechnungen aller Therapien beziehen sich auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	17,4	5,4 mg/kg × 77,7 kg ^a = 419,6 mg entsprechend: 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 419,6 mg = 7.300,7 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Behandlungstage x 5 à 100 mg = 8.700,0 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie				
Docetaxel ^c	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	17,4	75,0 mg/m ² × 1,91 m ² = 143,3 mg ^b entsprechend: 1 Durchstechflasche à 160 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 143,3 mg = 2.492,6 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg = 2.784,0 mg
Pemetrexed ^d		17,4	500,0 mg/m ² × 1,91 m ² = 955,0 mg ^b entsprechend: 2 Durchstechflaschen à 500 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 955,0 mg = 16.617,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 34,8 Durchstechflaschen à 500 mg = 17.400,0 mg
Nivolumab		26,1	240,0 mg entsprechend: 2 Durchstechflaschen à 120 mg	26,1 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 240,0 mg = 6.264,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 52,2 Durchstechflaschen à 120 mg = 6.264,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Pembrolizumab ^c	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	17,4 oder 8,7	200,0 mg oder 400,0 mg entsprechend: 2 Durchstechflaschen à 100 mg bzw. 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 bzw. 8,7 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 200 mg bzw. 400 mg = 3.480,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg = 3.480,0 mg
Atezolizumab		26,1	840,0 mg entsprechend: 1 Durchstechflasche à 840 mg	26,1 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 840,0 mg = 21.924,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 26,1 Durchstechflaschen à 840 mg = 21.924,0 mg
		17,4	1.200,0 mg entsprechend: 1 Durchstechflasche à 1.200 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 1.200 mg = 20.880,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg = 20.880,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Atezolizumab (fortgesetzt)	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	13,0	1.680,0 mg entsprechend: 2 Durchstechflaschen à 840 mg	13,0 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 1.680,0 mg = 21.840,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 26,0 Durchstechflaschen à 840 mg = 21.840,0 mg
Docetaxel+ Nintedanib ^f		<u>Docetaxel:</u> 17,4	<u>Docetaxel:</u> 75,0 mg/m ² × 1,91 m ² = 143,3 mg ^b entsprechend: 1 Durchstechflasche à 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 143,3 mg = 2.492,6 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg = 2.784,0 mg
		<u>Nintedanib:</u> 348	<u>Nintedanib:</u> 400,0 mg (2 × täglich 200 mg) entsprechend: 2 × 2 Weichkapseln à 100 mg	<u>Nintedanib:</u> 348 Behandlungstage × 2 Einzeldosen à 200,0 mg = 139.200,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 1.392,0 Weichkapseln mit je 100 mg = 139.200,0 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
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)				
Afatinib	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD(L)1-Antikörper in Kombination mit einer	365	40,0 mg entsprechend: 1 Filmtablette à 40 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 40,0 mg = 14.600,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 365 Filmtabletten à 40 mg = 14.600,0 mg
Pemetrexed	platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie	<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Pemetrexed</i>		
Erlotinib		365	150,0 mg entsprechend: 1 Filmtablette à 150 mg	365 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 150,0 mg = 54.750,0 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 365 Filmtabletten à 150 mg = 54.750,0 mg
Docetaxel		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Docetaxel</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Docetaxel+ Ramucirumab	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	<u>Docetaxel:</u> 17,4	<u>Docetaxel:</u> $75,0 \text{ mg/m}^2 \times 1,91 \text{ m}^2 = 143,3 \text{ mg}^b$ entsprechend: 1 Durchstechflasche à 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 Behandlungstage \times 1 Einzeldosis à 143,3 mg = 2.492,6 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg = 2.784,0 mg
		<u>Ramucirumab:</u> 17,4	<u>Ramucirumab:</u> $10,0 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 777,0 \text{ mg}^a$ entsprechend: 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Ramucirumab:</u> 17,4 Behandlungstage \times 1 Einzeldosis à 777,0 mg = 13.519,8 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Durchstechflaschen à 500 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg = 13.920,0 mg
Docetaxel+ Nintedanib		<i>Siehe Teilpopulation 1 Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Vinorelbin	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	52,1	25,0 bis 30,0 mg/m ² × 1,91 m ² = 47,8 bis 57,3 mg ^b entsprechend: 1 Durchstechflasche à 50 mg bzw. 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	52,1 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 47,8 bis 57,3 mg = 2.487,8 mg bis 2.985,3 mg^g Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg = 2.605,0 mg bzw. 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg + 52,1 Durchstechflaschen à 10 mg = 3.126,0 mg
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauchs wurde das durchschnittliche Gewicht von 77,7 kg gemäß Mikrozensus herangezogen.</p> <p>b: Zur Berechnung des Verbrauchs wurden das durchschnittliche Gewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus herangezogen. Es ergibt sich nach der Du Bois & Du Bois Formel eine errechnete Körperoberfläche von 1,91 m².</p> <p>c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren.</p> <p>d: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</p> <p>e: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥1 %).</p> <p>f: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.</p> <p>g: Darstellung des tatsächlichen Verbrauchs unter Vermeidung von Verwurf durch Medikationsmanagement aufgrund einer 24-stündigen Haltbarkeit laut Fachinformation.</p> <p>Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: (1-11)</p>				

In Tabelle 3-14 ist neben dem theoretischen Verbrauch (Gesamtverbrauch inklusive Verwurf) auch der tatsächliche Verbrauch (mg-genauer Verbrauch) des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT dargestellt. Die Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von T-DXd ist laut Fachinformation mit 24 Stunden angegeben. Aus diesem Grund ist es in der Behandlungsrealität mittels Medikationsmanagement möglich einen eventuell anfallenden Verwurf weitgehend oder sogar komplett zu vermeiden. Den Fachinformationen der zVT ist ebenfalls eine Haltbarkeit von mindestens 24 Stunden für die jeweilige Infusionslösung zu entnehmen, weshalb aus oben genannten Gründen auch hier von einer weitgehenden Vermeidung des Verwurfs ausgegangen werden kann. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die GKV in den folgenden Abschnitten wird der G-BA-Methodik gefolgt und auf Basis des theoretischen Verbrauchs inklusive Verwurf gerechnet. Es kommt damit zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für T-DXd und der zVT.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs anhand der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe auf Basis der KOF der Patient*innen wurde die Formel von Du Bois und Du Bois angewendet (Körpergewicht [in kg]^{0,425} × Körpergröße [in cm]^{0,725} × 0,007184) (14). Gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021-Körpermaße der Bevölkerung“ hat ein*e Standardpatient*in ein durchschnittliches KG von 77,7 kg bei einer Körpergröße von 1,725 m (15). Dies führt zu einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² (auf zwei Nachkommastellen gerundet). Sofern sich der Verbrauch eines Wirkstoffes anhand des Körpergewichtes errechnet, wurde dementsprechend das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg angesetzt (15).

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs die entsprechenden Packungsgrößen ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

Im Falle oral eingenommener Arzneimittel wurde die entsprechende Packungsgröße anhand des Jahresbedarfs ermittelt. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde hierbei nicht berücksichtigt, da von einer kontinuierlichen Einnahme ausgegangen wird.

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Trastuzumab deruxtecan

Die empfohlene Dosierung von T-DXd beträgt 5,4 mg/kg KG intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Verabreichung von 419,6 mg, entsprechend fünf Durchstechflaschen mit je 100 mg (4, 15). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 7.300,7 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 8.700,0 mg bzw. 87,0 Durchstechflaschen à 100 mg.

Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilpopulation 1: Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie

Docetaxel

Docetaxel wird mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF pro Gabe in einem dreiwöchigen Zyklus gegeben (8). Die Dosis beträgt folglich 143,3 mg, respektive einer Durchstechflasche mit 160 mg pro Zyklus. Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 2.492,6 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 2.784,0 mg bzw. 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel. Die zVT Docetaxel als Monotherapie ist gemäß G-BA nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren adäquat (8).

Pemetrexed

Für Pemetrexed ist eine Dosierung von 500 mg/m² KOF in einem 21-tägigen Zyklus empfohlen (9). Folglich ergibt sich eine Dosierung von 955,0 mg, entsprechend zwei Durchstechflaschen à 500 mg pro Behandlung. Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 16.617,0 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 17.400,0 mg entsprechend 34,8 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed. Die zVT Pemetrexed als Monotherapie ist gemäß G-BA nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie Tumoren adäquat (12).

Nivolumab

Nivolumab wird in einer Dosis von 240 mg alle zwei Wochen verabreicht (3). Bei einem Nivolumab-Verbrauch von 240 mg pro Verabreichung werden je zwei Durchstechflaschen mit 120 mg benötigt. Bei 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 6.264,0 mg, entsprechend 52,2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab.

Pembrolizumab

Die empfohlene Dosierung von Pembrolizumab beträgt entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen (6). Bei einem Verbrauch von 200 mg oder 400 mg werden zwei bzw. vier Durchstechflaschen mit je 100 mg pro Gabe benötigt. Bei 17,4 bzw. 8,7 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 3.480,0 mg, entsprechend 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Pembrolizumab. Pembrolizumab wird nur bei Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angewandt (12).

Atezolizumab

Atezolizumab wird in einer Dosierung von entweder 840 mg alle zwei Wochen, 1.200 mg alle drei Wochen oder 1.680 mg alle vier Wochen verabreicht (7). Eine Dosierung von 840 mg alle zwei Wochen oder 1.200 mg alle drei Wochen führt zu einem Jahresverbrauch von 21.924,0 mg, entsprechend 26,1 Durchstechflaschen à 840 mg bzw. 20.880,0 mg, entsprechend 17,4 Durchstechflaschen à 1.200 mg Atezolizumab. Bei einer Dosierung von 1.680 mg alle vier Wochen werden zwei Durchstechflaschen à 840 mg Atezolizumab benötigt. Bei

13,0 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 21.840,0 mg, entsprechend 26,0 Durchstechflaschen à 840 mg Atezolizumab.

Docetaxel+Nintedanib

Docetaxel wird mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF pro Gabe in einem dreiwöchigen Zyklus gegeben (8). Die Dosis beträgt folglich 143,3 mg, respektive einer Durchstechflaschen mit 160 mg pro Zyklus. Somit liegt der Jahresverbrauch bei 2.492,6 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 2.784,0 mg bzw. 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel.

Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wird in einer empfohlenen Dosis von 200 mg an den Tagen zwei bis 21 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht (2). Für eine Dosierung von 200 mg werden zwei Weichkapseln à 100 mg benötigt. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 139.200,0 mg bzw. 1.392,0 Weichkapseln à 100 mg Nintedanib.

Die zVT Docetaxel in Kombination mit Nintedanib gilt gemäß G-BA nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie (12).

Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen HER2-mutierten 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

Die im Folgenden aufgelisteten Wirkstoffe werden unter Berücksichtigung der Vortherapie sowie Histologie eingesetzt.

Afatinib

Die empfohlene Dosis von Afatinib beträgt 40 mg einmal täglich, entsprechend einer Filmtablette (1). Bei einem Jahresverbrauch von 14.600,0 mg werden insgesamt 365 Filmtabletten à 40 mg Afatinib benötigt.

Pemetrexed

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed können der Beschreibung zu Teilpopulation 1 entnommen werden.

Erlotinib

Die empfohlene Dosis von Erlotinib beträgt 150 mg einmal täglich, entsprechend einer Filmtablette (13). Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 54.750,0 mg, entsprechend 365 Filmtabletten à 150 mg Erlotinib.

Docetaxel

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel können der Beschreibung zu Teilpopulation 1 entnommen werden.

Docetaxel+Ramucirumab

Docetaxel wird mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF pro Gabe in einem dreiwöchigen Zyklus gegeben (8). Die Dosis beträgt folglich 143,3 mg, respektive einer Durchstechflasche mit 160 mg pro Zyklus. Somit liegt der Jahresverbrauch bei 2.492,6 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 2.784,0 mg bzw. 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel beträgt 10 mg/kg Körpergewicht an Tag eins eines 21-Tage-Zyklus (5). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg werden 777,0 mg Ramucirumab pro Behandlungstag, respektive einer Durchstechflasche à 500 mg und drei Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 13.519,8 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 13.920,0 mg, respektive 17,4 Durchstechflaschen à 500 mg und 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg Ramucirumab.

Docetaxel+Nintedanib

Die Angaben zum Behandlungsmodus der Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib können der Beschreibung zu Teilpopulation 1 entnommen werden.

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie in einer Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF in einem einwöchigen Zyklus als i.v. Infusion verabreicht (11). Somit ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 47,8 mg bis 57,3 mg, entsprechend einer Durchstechflasche à 50 mg bzw. einer Durchstechflasche à 50 mg plus einer Durchstechflasche à 10 mg. Bei 52,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.487,8 mg bis 2.985,3 mg. Unter Berücksichtigung des potenziell anfallenden Verwurfs, ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 2.605,0 mg bis 3.126,0 mg, entsprechend 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg bzw. 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg plus 52,1 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab deruxtecán	ENHERTU 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 17253219 Taxe-VK = 2.405,75 €	2.173,86 € (2,00 € ^a ; 229,89 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie		
Docetaxel	DOCETAXEL Zentiva 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 16809347 Taxe-VK = 515,78 €	489,84 € (2,00 € ^a ; 23,94 € ^c)
Pemetrexed	PEMETREXED Zentiva 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 500 mg. 1 Stück PZN 14447779 Taxe-VK = 572,68 €	544,04 € (2,00 € ^a ; 26,64 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nivolumab	OPDIVO 10 mg/ml 12 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 17197047 Taxe-VK = 1.546,96 €	1.399,15 € (2,00 € ^a ; 145,81 € ^b)
Pembrolizumab	KEYTRUDA 25 mg/ml 100 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10749897 Taxe-VK = 2.974,82 €	2.687,22 € (2,00 € ^a ; 285,60 € ^b)
Atezolizumab	TECENTRIQ 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 11306050 Taxe-VK = 4.129,23 €	3.728,61 € (2,00 € ^a ; 398,62 € ^b)
	TECENTRIQ 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 14239957 Taxe-VK = 2.907,75 €	2.626,72 € (2,00 € ^a ; 279,03 € ^b)
Docetaxel+Nintedanib	DOCETAXEL Zentiva 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 16809347 Taxe-VK = 515,78 €	489,84 € (2,00 € ^a ; 23,94 € ^c)
	VARGATEF 100 mg Weichkapseln 120 Stück PZN 14323391 Taxe-VK = 2.761,30 €	2.649,01 € (2,00 € ^a ; 110,29 € ^b)
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)		
Afatiniib	GIOTRIF 40 mg 28 Stück PZN: 02484367 Taxe-VK = 2.515,27 €	2.272,66 € (2,00 € ^a ; 240,61 € ^b)
Pemetrexed	<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Pemetrexed</i>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Erlotinib	ERLOTINIB Glenmark 150 mg 30 Stück PZN: 15579974 Taxe-VK = 880,28 € ^d	878,28 € (2,00€ ^a)
Docetaxel	<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Docetaxel</i>	
Docetaxel+Ramucirumab	DOCETAXEL Zentiva 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 16809347 Taxe-VK = 515,78 €	489,84 € (2,00 € ^a ; 23,94 € ^c)
	CYRAMZA 10 mg/ml 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10852299 Taxe-VK = 2.141,35 €	1.935,35 € (2,00 € ^a ; 204,00 € ^b)
	CYRAMZA 10 mg/ml 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10852282 Taxe-VK = 441,18 €	398,38 € (2,00 € ^a ; 40,80 € ^b)
Docetaxel+Nintedanib	<i>Siehe Teilpopulation 1 Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib</i>	
Vinorelbin	VINORELBIN axios 10 mg/ml 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 Stück PZN 10837615 Taxe-VK = 1.424,56 €	1.355,49 € (2,00 € ^a ; 67,07 € ^c)
	VINORELBIN axios 10 mg/ml 1 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 Stück PZN 10837590 Taxe-VK = 294,01 €	278,59 € (2,00 € ^a ; 13,42 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>a: Apothekenabschlag § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 2,00 € pro Packung. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V. c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3b SGB V d: Festbetrag (Stufe I)</p> <p>Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: Lauer-Taxe mit Stand 15.09.2023 (16)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben Tabelle 3-15 beruhen auf den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe mit Datenstand 15.09.2023 (16).

Sie stellen die Apothekenabgabepreise (Taxe-VK [Verkaufspreis], inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK der Lauer-Taxe abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Arzneimittel, die einem Festbetrag unterliegen, wurde dieser für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-15 die Kosten entsprechend den jeweiligen Stückpreisen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 SGB V von 2,00 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V von derzeit 12 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.
- Bestimmung nach § 130a Abs. 3 SGB V für festbetragsgebundene Arzneimittel

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason	1	17,4
		Prämedikation: Ondansetron	1	17,4
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1	1
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1	16,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie				
Docetaxel	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Dexamethason 2 × 4 mg/Tag	6	104,4
		Folsäure: 350–1.000 µg/Tag ^a	kontinuierlich	365
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	alle 3 Zyklen	5,8
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1	17,4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus EBM-32122	1	17,4
		Nierenfunktion (Harnstoff, Jaffé-Methode Kreatinin) EBM-32065, 32066	1	17,4
		Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, GOT, GPT) EBM-32058, 32068, 32069, 32070	1	17,4
		Nivolumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)
Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1			26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4 oder 8,7
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1	17,4 oder 8,7
Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	13,0 bis 26,1
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1	13,0 bis 26,1
Docetaxel+Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		<u>Docetaxel:</u> Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
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)				
Afatinib	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	Keine		
Pemetrexed		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Pemetrexed</i>		
Erlotinib		Keine		
Docetaxel		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Docetaxel</i>		
Docetaxel+ Ramucirumab		<u>Docetaxel</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		<u>Ramucirumab:</u> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden EBM-01510	1	17,4
Docetaxel+Nintedanib		<i>Siehe Teilpopulation 1 Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib</i>		
Vinorelbin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1	52,1
<p>a: Aufgrund den nicht teilbaren apothekenpflichtigen Folsäurepräparaten mit einer handelsüblichen Wirkstoffmenge von 400 µg wird von einer Dosisspanne von 400–800 µg pro Tag ausgegangen.</p> <p>Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: (1-11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden der WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.09.2023 entnommen und gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung berechnet (3. Quartal 2023) (17). Leistungen die als regelmäßig oder häufig angegeben werden, können nicht quantifiziert werden und werden somit nicht dargestellt, sofern sich eine Behandlungsfrequenz nicht herleiten lässt.

Es wurden die Infusionspauschalen und Pauschalen zur ambulanten Betreuung gewählt, die die gemäß Fachinformation angegebene Infusionsdauer, eventuelle Nachbeobachtungsdauer und eventuelle Dauer einer Prämedikation des jeweiligen Präparates am besten widerspiegeln (1-11). Falls die Infusionsdauer der Initialdosis nicht der Infusionsdauer der nachfolgenden Therapien entsprach, wurden getrennte Pauschalen berechnet und dabei beachtet, dass laut aktuellem EBM die Infusionspauschale nicht mit der Pauschale zur ambulanten Betreuung kombiniert werden darf (17). Die Pauschalen der Kombinationstherapien wurden zusammengefasst, da davon ausgegangen wird, dass diese nachfolgend am gleichen Tag stattfinden. Bei unterschiedlichen Behandlungsmodi zwischen den Kombinationspartnern wurden Tage, an denen nur eine Therapie verabreicht wurde, separat berechnet.

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Trastuzumab deruxtecan

Gemäß der Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Initialdosis von Trastuzumab deruxtecan wird mit einer Dauer von 90 Minuten verabreicht. Die nachfolgenden Dosen können jeweils über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden, wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde.

Um Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie vorzubeugen, sollten Patient*innen vor jeder Dosis T-DXd als Prämedikation ein zweifach oder dreifach Kombinationsschema (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃)-Rezeptorantagonist und/oder einem Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten (4).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Medikamente (18). Die NCCN-Leitlinie zur Antiemese klassifiziert das emetogene Risiko von T-DXd als moderat (19). Bei Patient*innen ohne spezifische Risikofaktoren für Erbrechen sollte das Prämedikationsschema während des ersten Zyklus (und, wenn angebracht, in den folgenden Zyklen) zunächst aus Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten bestehen. Je nach individueller Verträglichkeit und Erbrechensrisiko kann die Dosierung erhöht oder reduziert werden (20, 21).

Entsprechend der S3-Leitlinie hat die Antiemetikagabe immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der i.v. Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss am ersten Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen zwei bis drei oder vier (verzögerte Phase) erfolgen (22).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10 bis 20 mg i.v. oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2 bis 3-mal täglich 4 bis 8 mg über 1 bis 3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (23). Dies entspricht pro Zyklus einer Gabe von mindestens 1 x 10 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 2-mal täglich 4 mg für Tag 1 nach Chemotherapiegabe bis maximal 1 x 20 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 3-mal täglich 8 mg über 3 Tage nach erfolgter Chemotherapie. Dies entspricht pro Zyklus einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg plus 2 Tabletten à 4 mg bis maximal einer Tablette à 20 mg plus 3 x 2 x 3 Tabletten à 4 mg.

5-HT₃-Rezeptor-Antagonist

Als 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die entsprechenden empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 3-17 angegeben. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (24).

Tabelle 3-17: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist	Empfohlene Dosis intravenös	Empfohlene Dosis oral
Granisetron	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg
5-HT ₃ : 5-Hydroxytryptamin-3 Quelle: (24)		

Unter den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stellt Ondansetron i.v. die günstigste Variante dar und wurde als Wirkstoff für die Berechnungen der Begleitmedikation herangezogen. Pro Zyklus ergibt sich ein Verbrauch von mindestens 2 x 8 mg (am Tag vor und am Tag nach der Chemotherapie) bis 4 x 8 mg (am Tag vor und bis 3 Tage nach Chemotherapie).

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilpopulation 1: Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2 mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie

Docetaxel

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Docetaxel wird als eine einstündige Infusion angezeigt.

Gemäß Fachinformation sollte das Blutbild bei der Monotherapie mit Docetaxel, häufig kontrolliert werden. Die Therapie mit Docetaxel darf nur angewandt werden, wenn die Leberwerte (Serumbilirubin, ALT, AST, alkalische Phosphatase) unter einer bestimmten Erhöhung des Normwertes liegen. Aus diesem Grund sollten die Leberwerte kontrolliert werden (8). Eine Quantifizierung der durchzuführenden Leistungen ist nicht möglich, weshalb von einer nachfolgenden Berechnung abgesehen wird.

Pemetrexed

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Pemetrexed wird als zehnminütige Infusion infundiert. Vor jeder Gabe sollte bei der Therapie mit Pemetrexed ein Blutbild erstellt und die Funktion der Niere und Leber untersucht werden (9).

Begleitmedikation für die Therapie mit Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor, am Tag der Gabe und am Tag nach der Gabe von Pemetrexed zweimal täglich 4 mg Dexamethason oral verabreicht werden. Bei 17,4 Behandlungszyklen ergibt sich ein Verbrauch von 104,4 Tabletten mit je 4 mg Dexamethason (9).

Zudem müssen Patient*innen zur Reduktion der Toxizität kontinuierlich Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350-1.000 µg) erhalten. Eine Einnahme von mindestens fünf Dosen Folsäure muss bereits während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed erfolgen. Folsäure muss über die gesamte Therapiedauer und für weitere 21 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed eingenommen werden. Aufgrund den nicht teilbaren apothekenpflichtigen Folsäurepräparaten mit einer handelsüblichen Wirkstoffmenge von 400 µg wird von einer Dosisspanne von 400-800 µg pro Tag ausgegangen. Daraus ergeben sich ein bis zwei Tabletten à 400 µg täglich an 365 Tagen pro Jahr (9).

Neben der Behandlung mit Folsäure müssen Patient*innen eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B12 Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden. Somit liegt bei 17,4 Behandlungszyklen der Jahresverbrauch pro Patient*in bei 5,8 Ampullen mit je 1.000 µg Vitamin B12 (9).

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Die Infusionsdauer von Pembrolizumab beträgt 30 Minuten. Gemäß Fachinformation sollten die Nieren-, Leber- und Schilddrüsenwerte regelmäßig bestimmt werden (6). Eine Quantifizierung der durchzuführenden Leistungen ist nicht möglich, weshalb von einer nachfolgenden Berechnung abgesehen wird.

Atezolizumab

Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Atezolizumab wird über 60 Minuten infundiert. Eine regelmäßige

Überwachung der Schilddrüsenfunktion ist bei Patient*innen, die eine Therapie mit Atezolizumab erhalten, durchzuführen (7). Eine Quantifizierung der durchzuführenden Leistungen ist nicht möglich, weshalb von einer nachfolgenden Berechnung abgesehen wird.

Docetaxel+Nintedanib

Für Docetaxel fallen die gleichen zusätzlichen Leistungen wie bei der aufgeführten Monotherapie an. Bei der Therapie mit Nintedanib sollten zusätzlich die Nierenwerte der Patient*innen überwacht werden (2, 8). Eine Quantifizierung der durchzuführenden Leistungen ist nicht möglich, weshalb von einer nachfolgenden Berechnung abgesehen wird.

Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen HER2-mutierten 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

Für die Wirkstoffe Pemetrexed, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sind die zusätzlich notwendige Leistung analog den vorher aufgeführten Leistungen. Für Afatinib und Erlotinib fallen keine zusätzlich notwendigen Leistungen an.

Docetaxel+Ramucirumab

Für Docetaxel fallen die gleichen zusätzlichen Leistungen wie bei der aufgeführten Monotherapie an. Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern für die Therapie mit Ramucirumab notwendig. Die Infusionsdauern von Docetaxel und Ramucirumab betragen jeweils 60 Minuten. Die Fachinformation zu Ramucirumab weist keine weiteren zusätzlichen Leistungen in diesem AWG aus (5, 8).

Vinorelbin

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Vinorelbin wird als Monotherapie als langsamer Bolus über sechs bis zehn Minuten oder als Kurzinfusion 20-30 Minuten verabreicht. Während der Therapie mit Vinorelbin muss das Blutbild der Patient*innen engmaschig kontrolliert werden (11). Eine Quantifizierung der durchzuführenden Leistung ist nicht möglich, weshalb von einer nachfolgenden Berechnung abgesehen wird.

Sonstige GKV-Leistungen:

Für die Zubereitung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fällt für T-DXd, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Ramucirumab die Hilfstaxe für die Herstellung monoklonaler Antikörper in Höhe von 100,00 € an. Für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen fällt die Hilfstaxe in Höhe von 100,0 € pro Einmalgabe an (25).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab deruxtecan	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	100,00 €
Prämedikation Dexamethason 10 bis 20 mg p.o.	2,34 €
Prämedikation Dexamethason 4 bis 8 mg p.o.	0,78 € bis 1,55 €
Prämedikation Ondansetron 8 mg i.v.	3,93 €
Infusion: Dauer mindestens 60 Minuten EBM-02101	18,96 €
Infusion: Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	7,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe): Vinorelbin, Docetaxel, Pemetrexed	100,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe): Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Ramucirumab	100,00 €
<u>Pemetrexed:</u> Dexamethason 2×4 mg/Tag, oral	1,55 € pro Behandlungstag
<u>Pemetrexed:</u> Folsäure 350-1.000 µg/Tag ^a	0,14 € bis 0,28 € pro Behandlungstag
<u>Pemetrexed:</u> Vitamin B12 1.000 µg/Tag	0,70 €
Infusion: Dauer mind. 10 Minuten (EBM-02100): Vinorelbin, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab	7,70 €
Infusion: Dauer mind. 60 Minuten (EBM-02101): Docetaxel, Atezolizumab	18,96 €
Ambulante Betreuung: Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-01510): Docetaxel+Ramucirumab	50,91 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-32122): Pemetrexed	1,10 €
Nierenfunktion (Harnstoff, Jaffé-Methode Kreatinin) EBM-32065, 32066: Pemetrexed	0,50 €
Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, GOT, GPT) EBM-32058, 32068, 32069, 32070: Pemetrexed	1,00 €
^a : Aufgrund den nicht teilbaren apothekenpflichtigen Folsäurepräparaten mit einer handelsüblichen Wirkstoffmenge von 400 µg wird von einer Dosisspanne von 400–800 µg pro Tag ausgegangen.	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Hilfstaxe wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung parentaler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und 100,00 € für die Herstellung der Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen als sonstige GKV-Leistung verrechnet (25).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Prämedikation: Dexamethason	47,32 € bis 283,53 €
		Prämedikation: Ondansetron	136,61 € bis 273,21 €
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	18,96 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	126,13 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.069,02 € bis 2.441,84 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie			
Docetaxel	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	329,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	2.069,90 €
Pemetrexed		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	80,95 €
		Folsäure: 350-1.000 µg/Tag ^a	50,81 € bis 101,62 €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag	4,08 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	133,98 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus EBM-32122	19,14 €
		Nierenfunktion (Harnstoff, Jaffé-Methode Kreatinin) EBM-32065, 32066	8,70 €
	Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, GOT, GPT) EBM-32058, 32068, 32069, 32070	17,40 €	
Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	2.055,06 € bis 2.105,87 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nivolumab	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	2.610,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	200,97 €
		Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	2.810,97 €
Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 € oder 870,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	133,98 € oder 66,99 €
		Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	1.873,98 € oder 936,99 €
Atezolizumab	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.300,00 € bis 2.610,00 €	
	Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	246,48 € bis 494,86 €	
	Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	1.546,48 € bis 3.104,86 €	
Docetaxel+Nintedanib	<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €	
	<u>Docetaxel:</u> Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	329,90 €	
	Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	2.069,90 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
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)				
Afatinib	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	Keine		
Pemetrexed		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Pemetrexed</i>		
Erlotinib		Keine		
Docetaxel		<i>Siehe Teilpopulation 1 Monotherapie mit Docetaxel</i>		
Docetaxel + Ramucirumab		<u>Docetaxel</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €	
		Ramucirumab: Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.740,00 €	
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden EBM-01510	885,83 €	
		Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	4.365,83 €	
Docetaxel + Nintedanib		<i>Siehe Teilpopulation 1 Kombinationstherapie aus Docetaxel+Nintedanib</i>		
Vinorelbin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	5.210,00 €	
	Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	401,17 €		
	Summe zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen	5.611,17 €		
Die Kostenberechnung erfolgte mit auf einer Nachkommastelle gerundeten Werten der Anzahl an Zyklen und der Anzahl an Packungen pro Jahr analog der Darstellung in den vorherigen Abschnitten. a: Aufgrund den nicht teilbaren apothekenpflichtigen Folsäurepräparaten mit einer handelsüblichen Wirkstoffmenge von 400 µg wird von einer Dosisspanne von 400-800 µg pro Tag ausgegangen.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtexan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: (1-11, 17)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen	189.125,82 €	329,02 € bis 701,84 €	1.740,00 €	191.194,84 bis 191.567,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation 1: Nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie					
Docetaxel ^a	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	8.523,22 €	329,90 €	1.740,00 €	10.593,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pemetrexed ^b	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	18.932,59 €	315,06 € bis 365,87 €	1.740,00 €	20.987,65 € bis 21.038,46 €
Nivolumab		73.035,63 €	200,97 €	2.610,00 €	75.846,60 €
Pembrolizumab ^c		93.515,26 €	66,99 € oder 133,98 €	870,00 € oder 1.740,00 €	94.452,25 € oder 95.389,24 €
Atezolizumab		64.877,81 € bis 68.557,39 €	246,48 € bis 494,86 €	1.300,00 € bis 2.610,00 €	66.947,72 € bis 71.662,25 €
Docetaxel+ Nintedanib ^d		<u>Docetaxel:</u> 8.523,22 €	<u>Docetaxel:</u> 329,90 €	<u>Docetaxel:</u> 1.740,00 €	<u>Docetaxel:</u> 10.593,12 €
		<u>Nintedanib:</u> 30.728,52 €	<u>Nintedanib:</u> -	<u>Nintedanib:</u> -	<u>Nintedanib:</u> 30.728,52 €
	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 39.251,73 €	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 329,90 €	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 1.740,00 €	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 41.321,64 €	
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)					
Afatinib	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	29.625,75 €	-	-	29.625,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pemetrexed	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	18.932,59 €	315,06 € bis 365,87 €	1.740,00 €	20.987,65 € bis 21.038,46 €
Erlotinib		10.685,74 €	-	-	10.685,74 €
Docetaxel		8.523,22 €	329,90 €	1.740,00 €	10.593,12 €
Docetaxel+ Ramucirumab		<u>Docetaxel:</u> 8.523,22 €	<u>Docetaxel:</u> -	<u>Docetaxel:</u> 1.740,00 €	<u>Docetaxel:</u> 10.263,22 €
		<u>Ramucirumab:</u> 54.470,53 €	<u>Ramucirumab:</u> -	<u>Ramucirumab:</u> 1.740,00 €	<u>Ramucirumab:</u> 56.210,53 €
		<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 62.993,74 €	<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 885,83 €	<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 3.480,00 €	<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 67.359,58 €
Docetaxel+ Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 8.523,22 €	<u>Docetaxel:</u> 329,90 €	<u>Docetaxel:</u> 1.740,00 €	<u>Docetaxel:</u> 10.593,12 €
		<u>Nintedanib:</u> 30.728,52 €	<u>Nintedanib:</u> -	<u>Nintedanib:</u> -	<u>Nintedanib:</u> 30.728,52 €
		<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 39.251,73 €	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 329,90 €	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 1.740,00 €	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 41.321,64 €
Vinorelbin		7.048,55 € bis 8.497,22 €	401,17 €	5.210,00 €	12.659,72 € bis 14.108,39 €

Die Kostenberechnung erfolgte für i.v. Behandlungen mit auf einer Nachkommastelle gerundeten Werten der Anzahl an Zyklen und der Anzahl an Packungen pro Jahr analog der Darstellung in den vorherigen Abschnitten. Die Kosten für kontinuierliche Behandlungen (orale Medikationen) wurden ungerundet berechnet, um keinen Verwurf einzuberechnen.

a: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren.

b: Nur für Patient*innen mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.

c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %).

d: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i.v.: Intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD 1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1.

Quelle: (26)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene 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.

Wie im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet, kommen im deutschen Versorgungskontext für die Behandlung mit T-DXd theoretisch für die Teilpopulation 1: Erwachsene Patient*innen mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie **9–29** GKV-Patient*innen sowie für die Teilpopulation 2: Erwachsene Patient*innen mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten 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** GKV-Patient*innen infrage.

Die Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Nutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patient*innen in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch die theoretische, maximale Anzahl an Patient*innen in Deutschland dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Testung auf molekulare Veränderungen und weiteren zugelassenen Therapien, Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Ärzt*innenpräferenzen, Patient*innenpräferenzen oder sonstigen Einflussfaktoren ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht wird.

Testung auf molekulare Veränderungen und weitere zugelassene Therapien

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 unter „Molekularpathologische Klassifikation“ ausgeführt, wird eine Testung auf molekulare Veränderungen in den deutschen Leitlinien empfohlen (22, 27). Eine standardisierte Testung auf eine HER2-Mutation ist in der Regelversorgung jedoch noch nicht etabliert. Eine Auswertung des CRISP-Registers in Deutschland weist HER2-Testraten in Höhe von nur 4,4 % bis 15,2 % in Abhängigkeit der Tumorhistologie auf (28).

Vor Einführung von T-DXd kam für die Patient*innen der Teilpopulation 1 zugehörig Docetaxel (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren), Pemetrexed (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie), Nivolumab, Pembrolizumab (nur für Erwachsene mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [TPS \geq 1 %]), Atezolizumab oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) als Behandlungsoption infrage. Für Patient*innen der Teilpopulation 2 kam nur noch die 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 infrage. HER2-zielgerichtete Therapien standen den Patient*innen bislang noch nicht zur Verfügung. Aufgrund der oben beschriebenen sehr niedrigen Testraten könnten bei einem Teil der Zielpopulation somit auch weiterhin unspezifische Therapien zum Einsatz kommen und es liegt somit eine deutliche Überschätzung bezüglich der erwarteten Zielpopulationsgröße vor.

Patient*innenpräferenz/Ärzt*innenpräferenz

Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs ist davon auszugehen, dass sich ein Teil der potenziellen Patient*innen aufgrund individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen gegen eine Therapie entscheidet, oder aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patient*in oder dem Vorliegen weiterer Erkrankungen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit T-DXd erhält. Belastbare Angaben, anhand derer geschätzt werden könnte, in welchem Ausmaß die Versorgungsanteile aus diesen Gründen beeinflusst werden, liegen nicht vor.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist T-DXd nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient*innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patient*innen mit vorzeitigem Therapieabbruch bereits einen Teil der Behandlung erhalten, so dass ein Herausrechnen dieser Patient*innen aus der Zielpopulation den Versorgungsanteil mit T-DXd unterschätzen würde. Zum anderen können Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen sein, dass die Studienpopulation durch die Ein- und Ausschlusskriterien nur Patient*innen mit prinzipieller Eignung für eine Anti-HER2- und Chemotherapie umfasst.

Gemäß Fachinformation ist eine Unterbrechung der Behandlung mit T-DXd bis zur Rückbildung der Nebenwirkung bzw. der Abbruch einer Behandlung mit T-DXd vorgesehen bei:

- Interstitieller Lungenerkrankung
- (Febriler) Neutropenie
- Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit T-DXd wird überwiegend im ambulanten Bereich erwartet. T-DXd kann sowohl stationär als auch ambulant eingesetzt werden. Da für die Behandlung keine stationäre Aufnahme der Patient*innen erforderlich ist, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit T-DXd überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird. Der Anteil der Patient*innen, die im stationären Bereich mit T-DXd behandelt werden, ist somit als gering einzuschätzen. Eine Quantifizierung dieses Patientenanteils ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patient*innen mit T-DXd behandelt würden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf T-DXd im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten.

In der Zusammenschau ist jedoch – auch im Hinblick auf die sich stetig verändernde Versorgungslandschaft – keine fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen möglich.

Daiichi Sankyo verzichtet daher auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die in Abschnitt 3.3 aufgeführten Therapien wurden die Angaben zu Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen den Fachinformationen der jeweiligen Therapien entnommen. Zur Berechnung der Dosierung abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche wurde der Mikrozensus in seiner aktuell gültigen Version herangezogen (Mikrozensus 2021). Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte anhand der Formel von Dubois & Dubois.

Die Kostenangaben der einzelnen Wirkstoffe und eventueller Prämedikationen entstammen der LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.09.2023.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus den jeweiligen Fachinformationen wurden anhand des aktuellen EBM-Katalogs berechnet (3. Quartal 2023). Die Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen bildet die Grundlage der sonstigen GKV-Leistungen (Stand: 01.11.2021).

Hinsichtlich der Beschreibung der Versorgungsanteile wurden die relevanten Informationen aus der Fachinformation zu T-DXd, der Studie DESTINY-Lung02 sowie deutschen Leitlinien entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2021.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Vargatef® Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 10.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2021.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.
4. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Enhertu: Fachinformation [online]. Stand: 10.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.10.2023]. 2023.
5. Eli Lilly Nederland B.V. Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2022.
6. Merck Sharp & Dohme B. V. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.
7. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg/1 200 mg Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.
8. Zentiva Pharma GmbH. Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2021. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/docetaxel-zentiva/fi_docetaxel-zentiva.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2021.
9. Zentiva Pharma GmbH. Pemetrexed Zentiva 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2023. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/pemetrexed-zentiva/fi_pemetrexed-zentiva.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.
10. Glenmark Arzneimittel GmbH. Erlotinib Glenmark 25 mg, 100 mg, 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2022.
11. AxioNovo GmbH. Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/> [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-111. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 18.09.2023. 2023.
13. STADAPHARM GmbH. Erlotinib STADA® 25 mg/- 100 mg/- 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2022. URL: https://www.stada.de/media/55qlvwiy/erlotinib-stada-25-mg_100-mg_150-mg-filmtabletten_202211_vero-ff20230213.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2022.
14. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
15. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. Stand: 27.03.2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html?nn=210456#Fussnote1> [Zugriff: 27.09.2023]. 2023.
16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [online]. Stand: 15.09.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/> [Zugriff: 09.10.2023]. 2023.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2023 [online]. Stand: 30.06.2023 URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf [Zugriff: 27.09.2023]. 2023.
18. Wöckel, A., Kreienberg, R., Janni, W. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021 [online]. Stand: 04.04.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff: 12.07.2023]. 2021.
19. Ettinger, D. S., Berger, J. M., Agarwal, M., Anand, S., Bagegni, N. A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 2.2023 - May 24, 2023 [online]. Stand: 24.05.2023. URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf [Zugriff: 09.10.2023]. 2023.
20. Bardia, A., Harnden, K., Mauro, L., Pennisi, A., Armitage, M. et al. Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis, Monitoring, and Management of Selected Adverse Events Associated with Trastuzumab Deruxtecan. Oncologist 2022; 27(8): 637-645.
21. Rugo, H. S., Bianchini, G., Cortes, J., Henning, J. W., Untch, M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. ESMO Open 2022; 7(4): 100553.

22. 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.
23. acis Arzneimittel GmbH. Dexamethason acis® Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 09.08.2023]. 2023.
24. Jordan, K. L., C.; Werner, J. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF Registernummer: 032/054OL [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf [Zugriff: 12.07.2023]. 2020.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9655/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecan_D-901_TrG.pdf [Zugriff: 03.10.2023]. 2023.
26. Daiichi Sankyo. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2023. 2023.
27. 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.
28. Griesinger, F., Eberhardt, W., Nusch, A., Reiser, M., Zahn, M.-O. et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurden der aktuellen Fachinformation (FI) entnommen (1).

Anwendungsgebiete

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.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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 deruxtecán) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab emtansin.

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

Patient*innen, die mit Trastuzumab deruxtecán 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 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu[®] als 30-minütige Infusionen gegeben werden.

Wenn die Patientin/der Patient infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu[®] gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen.

Prämedikation

Enhertu[®] ist emetogen; dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu[®] sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Dosisanpassung

Gemäß der in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 aufgeführten Leitlinien 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.

Tabelle 3-21: Dosisreduktionsschema bei Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC

Dosisreduktionsschema	Anzuwendende Dosis
Empfohlene Initialdosis	5,4 mg/kg
Erste Dosisreduktion	4,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	3,2 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch

Tabelle 3-22: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung*
Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD)/Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	Unterbrechung der Enhertu [®] -Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann: <ul style="list-style-type: none"> • bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis beibehalten. • bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-21).

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung*
		<ul style="list-style-type: none"> sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen.
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	<ul style="list-style-type: none"> Enhertu® dauerhaft absetzen. Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Kortikosteroid-Behandlung einleiten.
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> Enhertu® bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen, dann Dosis beibehalten.
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> Enhertu® bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen. Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-21).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/l$ und Körpertemperatur über $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf $38 \text{ }^\circ\text{C}$ oder höher	<ul style="list-style-type: none"> Enhertu® bis zur Rückbildung unterbrechen. Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-21).
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %	
	LVEF 40 % bis 45 %	Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %
		Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %
	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist größer als 20 %	
		<ul style="list-style-type: none"> Fortsetzung der Enhertu®-Behandlung.
		<ul style="list-style-type: none"> Fortsetzung der Enhertu®-Behandlung. Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.
		<ul style="list-style-type: none"> Enhertu®-Behandlung unterbrechen. Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu® dauerhaft absetzen. Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu®-Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
		<ul style="list-style-type: none"> Enhertu®-Behandlung unterbrechen. Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung*
		<ul style="list-style-type: none"> Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %, Enhertu[®] dauerhaft absetzen.
	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (congestive heart failure, CHF)	<ul style="list-style-type: none"> Enhertu[®] dauerhaft absetzen.

*Toxizitätsgrade gemäß den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0)
CHF: Kongestive Herzinsuffizienz; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich gegeben werden, ohne den nächsten geplanten Behandlungszyklus abzuwarten. Der Behandlungsplan muss entsprechend angepasst werden, um einen 3-Wochen-Abstand zwischen den Dosen aufrecht zu erhalten. Die Infusion muss mit der Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit durchgeführt werden, die der Patient bei der letzten Infusion vertragen hat.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patient*innen*

Bei Patient*innen im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enhertu[®] erforderlich. Für Patient*innen ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patient*innen mit leicht (Kreatinin-Clearance [ClCr] ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz kann nicht bestimmt werden, da eine stark eingeschränkte Nierenfunktion ein Ausschlusskriterium bei klinischen Studien war. Bei Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD/Pneumonitis von Grad 1 und 2 festgestellt, was zu einem Anstieg von Therapieabbrüchen führte. Bei Patient*innen mit zu Beginn mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, die Enhertu[®] 6,4 mg/kg erhielten, wurden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als bei solchen mit normaler Nierenfunktion. Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patient*innen mit einem Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Normwert (upper limit of normal, ULN), unabhängig vom Aspartat-Transaminase (AST)-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN, unabhängig vom AST-Wert, kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patient*innen sind daher sorgfältig zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enhertu[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Enhertu[®] ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einer Ärztin/einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Enhertu[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

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.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu[®] vor. 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 Computertomographie (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 Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu[®] muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in

Tabelle 3-22 wieder aufgenommen werden. Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg 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. 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.

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 MUGA [Multigated Akquisition] 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 abzusetzen. Enhertu[®] muss bei Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 3-22).

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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Die gemeinsame Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, CYP3A und P-gp, oder mit Itraconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ungefähr 10–20 %) Anstieg der Expositionen gegenüber Trastuzumab deruxtecan oder des freigesetzten Topoisomerase-I-Inhibitors DXd. Bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab deruxtecan mit Arzneimitteln, die CYP3A- oder OATP1B-Inhibitoren oder P-gp-Transporter sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Enhertu[®]-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Enhertu[®]-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

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

Die Anwendung von Enhertu® bei Schwangeren wird nicht empfohlen, und Patientinnen müssen über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden, bevor sie schwanger werden. Frauen, die schwanger werden, müssen sofort ihre Ärztin/ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Enhertu® oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Enhertu® schwanger wird, wird eine strenge Überwachung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab deruxtecan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Humanes IgG geht in die Muttermilch über und das Potenzial für eine Resorption und schwerwiegende Nebenwirkungen beim Kind ist nicht bekannt. Daher dürfen Frauen während der Enhertu®-Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung mit Enhertu® für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität mit Trastuzumab deruxtecan durchgeführt. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Enhertu® die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab deruxtecan oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Vor Beginn der Behandlung sind männliche Patienten darauf hinzuweisen, sich bezüglich der Spermakonservierung beraten zu lassen. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Enhertu® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patient*innen müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Enhertu® an Fatigue, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die maximal verträgliche Dosis von Trastuzumab deruxtecan ist noch nicht ermittelt worden. In klinischen Studien wurden keine Einzeldosen über 8,0 mg/kg getestet. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patient*innen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von T-DXd entnommen (2):

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für T-DXd wurde kein Annex des European Assessment Report (EPAR) gemäß Art. 127a (Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) erstellt. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang IID der Produktinformation von T-DXd entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels sind zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Vor der Markteinführung von Trastuzumab deruxtecán in jedem Mitgliedstaat muss der MAH den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal, Therapiepass für ILD und Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für Medikationsfehler bedingt durch Produktverwechslungen) einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf folgendes ab:

- I) frühzeitige Erkennung einer ILD/Pneumonitis, um eine sofortige angemessene Behandlung zu ermöglichen und eine Verschlimmerung der Erkrankung zu verhindern,
- II) Verbesserung des Bewusstseins von Ärzt*innen und medizinischem Fachpersonal für das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Produktverwechslungen aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Trastuzumab-haltiger Produkte und von Trastuzumab emtansin

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Trastuzumab deruxtecan in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie Trastuzumab deruxtecan verabreichen bzw. erhalten, Zugang zu den Schulungsmaterialien erhalten:

I) Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis

Der Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse der durch Trastuzumab deruxtecan induzierten ILD/Pneumonitis (z. B. Häufigkeit, Grad, Zeit bis zum Auftreten), die in der klinischen Studie beobachtet wurden.
- Beschreibung der angemessenen Überwachung und Beurteilung der ILD/Pneumonitis bei Patient*innen, die Trastuzumab deruxtecan erhalten.
- Genaue Beschreibung der Behandlung von ILD/Pneumonitis bei Patient*innen, die mit Trastuzumab deruxtecan behandelt werden, einschließlich Anleitung zur Unterbrechung, Reduzierung und zum Absetzen der Behandlung bei ILD/Pneumonitis.
- Erinnerung für Ärzt*innen/das medizinische Fachpersonal, dass die Informationen über Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis bei jedem Patientenbesuch zu wiederholen sind, einschließlich des Zeitpunkts, zu dem die Patientin/der Patient Rat bei der Ärztin/beim Arzt/medizinischen Fachpersonal einholen sollte (z. B. die Symptome, auf die zu achten ist; die Wichtigkeit, geplante Termine einzuhalten).
- Erinnerung für Ärzt*innen/das medizinische Fachpersonal, der Patientin/dem Patienten den Therapiepass auszuhändigen, einschließlich des Hinweises, dass die Patientin/der Patient den Therapiepass jederzeit mit sich tragen sollte.

Therapiepass

Der Therapiepass soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigen Risiken von ILD/Pneumonitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab deruxtecan.
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis und Hinweise, wann die Patient*innen sich an eine Ärztin/einen Arzt/das medizinische Fachpersonal wenden sollten.
- Kontaktdaten der Ärztin/des Arztes, der Trastuzumab deruxtecan verordnet.
- Querverweis auf Packungsbeilage.

II) Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern

Der Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Warnhinweis für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal wegen eines potenziellen Verwechslungsrisikos zwischen Enhertu[®] (Trastuzumab deruxtecan) und anderen Trastuzumab-haltigen Arzneimitteln und dem gegen HER2-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla[®] (Trastuzumab emtansin).
- Maßnahmen zur Risikominderung von Verschreibungsfehlern aufgrund von Ähnlichkeiten der Wirkstoffnamen und Maßnahmen zur Vermeidung von Fehlern während der Verschreibungsphase durch Ärzt*innen.
- Vergleich des kommerziellen Erscheinungsbildes zwischen Enhertu[®] (Trastuzumab deruxtecan) und anderen Trastuzumab-haltigen Produkten und dem gegen HER2-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla[®] (Trastuzumab emtansin).
- Mögliche Strategien der Risikominderung zur Vermeidung von Fehlern in der Herstellungsphase durch Apotheker*innen.
- Genaue Angaben zu Dosierung, Art der Verabreichung und Zubereitung sowie Anweisungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern während der Verabreichungsphase durch das Pflegepersonal.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU Risk Management Plan (RMP) benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung (3).

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von T-DXd sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell betrachtet werden.

Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von T-DXd vorliegen.

Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf.

Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis • Linksventrikuläre Dysfunktion
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Embryofetale Toxizität • Medikationsfehler durch Produktverwechslung
Fehlende Information	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung • Langzeitsicherheit

Tabelle 3-24: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	In nicht-klinischen Daten wurden dosisabhängige Veränderungen in der Lunge beobachtet (Abschnitt Teil II: Modul SII des RMP). ILD/Pneumonitis wurde in klinischen Studien mit T-DXd berichtet, einschließlich tödlicher Verläufe. Ein unabhängiges Adjudikationskomitee bewertete alle potenziellen Ereignisse von ILD.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Sieben Baseline-Faktoren von Interesse wurden identifiziert: Alter < 65 vs. ≥ 65 Jahren; Patient*innen, die in Japan oder außerhalb Japans behandelt wurden; Dosis von ≥ 6,4 mg/kg vs. 6,4 mg/kg; Ausgangssauerstoffsättigung < 95 % vs. ≥ 95 %; mäßige/schwere Nierenfunktionseinschränkung zu Baseline vs. keine Nierenfunktionseinschränkung; Vorhandensein von Lungenerkrankungen (ja vs. nein; Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, frühere ILD/Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungenemphysem oder Strahlenpneumonitis); und Zeit seit Erstdiagnose von > 4 Jahren vs. ≤ 4 Jahren.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Empfehlungen zur Überwachung von ILD/Pneumonitis und zur Erkennung früherer Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Die Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung von ILD/Pneumonitis ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt. Hinweise zur Dosisanpassung für das Risikomanagement der ILD/Pneumonitis sind in der Fachinformation, Abschnitt 4.2, enthalten. Die Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und Patientenkarte</p>
ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; RMP: Risk-Management-Plan.	

Tabelle 3-25: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Kardiotoxizität wurde bei Anti-HER2-Therapien, einschließlich der Monotherapie mit Trastuzumab, das eine Warnung vor Kardiomyopathie enthält, beobachtet. In klinischen Studien mit T-DXd wurde in seltenen Fällen eine Verringerung der LVEF beobachtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Empfehlungen für die Überwachung der LVEF-Abnahme sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Hinweise zur Dosisanpassung für das Management des Risikos einer LVEF Abnahme sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>
LVEF: Linksventrikuläre Dysfunktion; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán.	

Tabelle 3-26: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale Toxizität

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Erkenntnisse aus nicht-klinischen Daten, der potenzielle Mechanismus des freigesetzten Wirkstoffs von T-DXd und die bekannten Auswirkungen von Anti-HER2-Wirkstoffen auf die embryofetale Toxizität lassen vermuten, dass T-DXd möglicherweise den Fötus schädigen kann.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Empfehlungen zur Überprüfung des Schwangerschaftsstatus und zur Anwendung einer Empfängnisverhütung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán.	

Tabelle 3-27: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Es wurde über Medikationsfehler zwischen Trastuzumab (d. h. Herceptin) und Trastuzumab emtansin (d. h. KADCYLA) berichtet. Die Möglichkeit von Medikationsfehlern aufgrund einer Verwechslung von T-DXd mit Trastuzumab und Trastuzumab emtansin, die für die Behandlung von Brustkrebs indiziert sind, wird in Betracht gezogen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 6.6 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
T-DXd: Trastuzumab deruxtecán.	

Tabelle 3-28: Fehlende Information – Anwendung bei Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	T-DXd wurde nicht bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Maximal 10 Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung kamen für den Einschluss in die Studie U201 in Frage; allerdings hatten nur 2 Probanden im Pool Alle Tumorarten $\geq 5,4$ mg/kg zu Baseline eine mittelschwere Leberfunktionsstörung. Basierend auf einer Populations-PK-Analyse nimmt die Clearance des freigesetzten Wirkstoffs von T-DXd mit steigender AST und steigendem Gesamtbilirubin ab.
Risikofaktoren und Risikogruppen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 5.2 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	Analyse von PK- und Sicherheitsdaten bei mindestens 10 Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörungen aus laufenden klinischen Studien der Phase 2 oder 3.
AST: Aspartat-Aminotransferase; PK: Pharmakokinetik; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán.	

Tabelle 3-29: Fehlende Information – Langzeitsicherheit

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Die mediane Behandlungsdauer (definiert als: Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis + 21) im HER2-positiven Brustkrebs 5,4 mg/kg Pool (N = 234) betrug 9,82 Monate (Spanne: 0,7 bis 37,1). Insgesamt 164/234 (70,1 %) der Patient*innen wurden seit > 6 Monaten behandelt, 127/234 (54,3 %) seit > 9 Monaten, 69/234 (29,5 %) seit > 12 Monaten und 5/234 (2,1 %) seit > 24 Monaten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Kommunikation zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Enhertu® [online]. Stand: 10.2023. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231018160593/anx_160593_de.pdf [Zugriff: 08.11.2023]. 2023.

3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. EU Risk Management Plan for Enhertu (Trastuzumab Deruxtecan/T-DXd). RMP version number 7.0. Stand: 08.09.2023. 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-30 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Beobachtung und Betreuung	Enhertu [®] muss von einer Ärztin/einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin/eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
2	Vollständiger Blutstatus	Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu [®] und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
3	Untersuchung der Herzfunktion	Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu [®] und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden.	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Seite 3, Abschnitt 4.4	
4	Herstellung einer Infusionslösung	Enhertu® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einer Ärztin/einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Seite 3, Abschnitt 4.2	ja
5	Überprüfung des Schwangerschaftsstatus	Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu®-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Seite 3, Abschnitt 4.4 und 4.6	ja
6	HER2-Status	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. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
7	Prämedikation	Vor jeder Dosis Enhertu® sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT3 Rezeptorantagonist und/oder einem NK1 Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	ILD	Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Seite 2, Abschnitt 4.2	ja
5-HT3: 5-Hydroxytryptamin; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISH: In-situ-Hybridisierung; IVD: In-vitro-Diagnostik; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MUGA: Multigated Akquisition Scan; NK1: Neurokinin-1 Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®]) mit dem Stand vom 10.2023 herangezogen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-30 bei.

Keine der oben aufgeführten Leistungen ist bisher nicht oder nicht vollständig im EBM abgebildet. Die Durchführung, Überwachung und Information der Behandlung von T-DXd von einem erfahrenen Arzt mit Kenntnis des NSCLC erfordert keine EBM-Ziffer.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die Bezeichnung ärztlicher Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd wurde die EBM-Version 3. Quartal 2023 herangezogen (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Enhertu: Fachinformation [online]. Stand: 10.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 26.10.2023]. 2023.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2023 [online]. Stand: 30.06.2023 URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2023.pdf [Zugriff: 27.09.2023]. 2023.