

# Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-115

Version: 1.0

Stand: 23.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1727

DOI: 10.60584/A23-115

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

29.11.2023

## Interne Projektnummer

A23-115

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-115>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-115>.

### **Schlagwörter**

Trastuzumab Deruxtecan, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Trastuzumab Deruxtecan, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus Berlin, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Stefanie Reken
- Merlin Bittlinger
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Maximilian Kind
- Katrin Nink
- Anke Schulz

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Trastuzumab-Deruxtecan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trastuzumab-Deruxtecan 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.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab-Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.17</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.19</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.6
Tabelle 3: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan.....	I.10
Tabelle 5: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.15

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERBB2	erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab-Deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2023 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-erythroblastisches-Onkogen-B-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>c, d</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>c, f</sup></li> </ul>
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>f</sup> oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Vinorelbin<sup>h</sup></li> </ul>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.  
 c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren  
 d. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie  
 e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS  $\geq$  1 %  
 f. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie  
 g. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.  
 h. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist  
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score

Der pU gibt im Dossier an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, und bezieht sich dabei auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 21.07.2023. Für Fragestellung 1 entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU der Festlegung des G-BA. Für Fragestellung 2 benennt der pU als Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl verschiedener Therapieoptionen unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie. Neben den vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 benannten Therapieoptionen führt der pU dabei zusätzlich Afatinib und Erlotinib auf. Darüber hinaus begrenzt der pU abweichend zur G-BA-Festlegung seine Fragestellungen jeweils auf

Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit den genannten Therapieoptionen und -sequenzen. Die vorliegenden Fragestellungen beziehen sich aber auf Patientinnen und Patienten mit einer entsprechenden vorherigen Behandlung, unabhängig davon, in welcher Therapielinie diese erfolgte. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Patientengruppen mit vorheriger Behandlung gemäß Tabelle 2. Für die vorliegende Bewertung bleiben die Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse**

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Trastuzumab-Deruxtecan durch und identifiziert darüber die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02, die 2 unterschiedliche Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan miteinander vergleicht (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg Körpergewicht). Aus dieser Studie zieht der pU den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Da die Studie DESTINY-Lung02 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, ist sie jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan.

Tabelle 3: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>c, d</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>c, f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>f</sup> oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Vinorelbin<sup>h</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.  
 c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren  
 d. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie  
 e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS  $\geq$  1 %  
 f. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie  
 g. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.  
 h. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **I 2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-erythroblastisches-Onkogen-B-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>c, d</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>c, f</sup></li> </ul>
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>f</sup> oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Vinorelbin<sup>h</sup></li> </ul>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.  
 c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren  
 d. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie  
 e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS  $\geq$  1 %  
 f. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie  
 g. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.  
 h. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist  
 ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score

Der pU gibt im Dossier an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, und bezieht sich dabei auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 21.07.2023. Für Fragestellung 1 entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU der Festlegung des G-BA. Für Fragestellung 2 benennt der pU als Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl verschiedener Therapieoptionen unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie. Neben den vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 benannten Therapieoptionen führt der pU dabei zusätzlich Afatinib und Erlotinib auf. Darüber hinaus begrenzt der pU abweichend zur G-BA-Festlegung seine Fragestellungen jeweils auf

Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit den genannten Therapieoptionen und -sequenzen. Die vorliegenden Fragestellungen beziehen sich aber auf Patientinnen und Patienten mit einer entsprechenden vorherigen Behandlung, unabhängig davon, in welcher Therapielinie diese erfolgte. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Patientengruppen mit vorheriger Behandlung gemäß Tabelle 4.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei seinen Einschlusskriterien neben RCTs auch weitere Studien berücksichtigt.

Für die vorliegende Bewertung bleiben die oben beschriebenen Abweichungen insgesamt ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trastuzumab-Deruxtecan (Stand zum 21.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 21.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 21.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 21.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab-Deruxtecan (letzte Suche am 12.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Trastuzumab-Deruxtecan durch. Dabei identifiziert der pU die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02 [2] die 2 unterschiedliche Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan miteinander vergleicht (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg Körpergewicht). Aus dieser Studie zieht der pU den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) zur Bewertung des Zusatznutzens heran [3]. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU weder eine Informationsbeschaffung durch, noch legt er Daten vor. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

#### **Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie DESTINY-Lung02**

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine laufende, 2-armige, randomisierte, nicht kontrollierte Dosisfindungsstudie bei Erwachsenen mit metastasiertem NSCLC mit bekannter aktivierender HER2-Mutation. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die eine vorherige

Behandlung einschließlich einer platinbasierten Therapie im metastasierten Stadium erhalten hatten, und die nicht auf eine kurative Operation oder Bestrahlung ansprachen. In der Studie werden 2 unterschiedliche Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan miteinander verglichen (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg Körpergewicht), wobei der Studienarm zur Behandlung mit 5,4 mg/kg Körpergewicht die gemäß Fachinformation [3] von Trastuzumab-Deruxtecan vorgegebene Dosierung für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht. Die Studie war Grundlage für die bedingte Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), wobei die EMA als Auflage für die Zulassung die Einreichung von Ergebnissen einer laufenden RCT festgelegt hat, die die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan in der Erstlinientherapie des NSCLC und damit in einer anderen Therapielinie untersucht [4].

Für seine Nutzenbewertung zieht der pU Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 zur Behandlung mit 5,4 mg/kg Körpergewicht gemäß Fachinformation [3] aus einem einzelnen Studienarm heran. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebt der pU dabei nicht an und legt weder eine Informationsbeschaffung noch Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **Studie DESTINY-Lung02 für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

Die Studie DESTINY-Lung02 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Somit liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>c, d</sup> oder</li> <li>▪ Nivolumab oder</li> <li>▪ Pembrolizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Atezolizumab oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>c, f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper <sup>g</sup> und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaxel oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>f</sup> oder</li> <li>▪ Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder</li> <li>▪ Pemetrexed<sup>d</sup> oder</li> <li>▪ Vinorelbin<sup>h</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommt, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.  
 c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren  
 d. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie  
 e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS  $\geq$  1 %  
 f. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie  
 g. Die Anwendung eines PD-1/PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.  
 h. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse des einzelnen Studienarms der Studie DESTINY-Lung02 für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Goto K, Goto Y, Kubo T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol 2023; 41(31): 4852-4863. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01361>.
3. Daiichi Sankyo Europe. Enhertu: Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. European Medicines Agency. Enhertu; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0027-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0027-epar-assessment-report_en.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Trastuzumab-Deruxtecan**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
( trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a ) [Other terms] AND ( NSCLC OR lung cancer ) [Condition/disease]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
((trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a)) AND (NSCLC OR lung*)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a) AND (NSCLC OR lung)

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

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

### **Dosierung**

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

### **Dosisanpassungen**

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

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

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### **Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis**

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

### **Neutropenie**

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

### **Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)**

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

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

### **Embryofetale Toxizität**

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

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

### **Patient\*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion**

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

### **Informationen zum RMP**

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu® in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt\*innen/medizinisches*

*Fachpersonal und Patient\*innen/Betreuende, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu® verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu folgenden relevanten Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird: Leitfaden für Ärzt\*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt\*innen /medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.17
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.25</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.26</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.22

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERBB2	erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-Rezeptor 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Fachinformation [1] ist Trastuzumab-Deruxtecan im neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore eine aktivierende Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-erythroblastisches-Onkogen-B-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Dies entspricht der Charakterisierung der Zielpopulation des pU.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem Programmed-Cell-Death-Rezeptor-1(PD-1) / Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Darüber hinaus wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR], anaplastische Lymphomkinase [ALK], Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], C-ros-Oncogene 1 [ROS1] u. a. gerichtet) in Betracht kommt.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage.

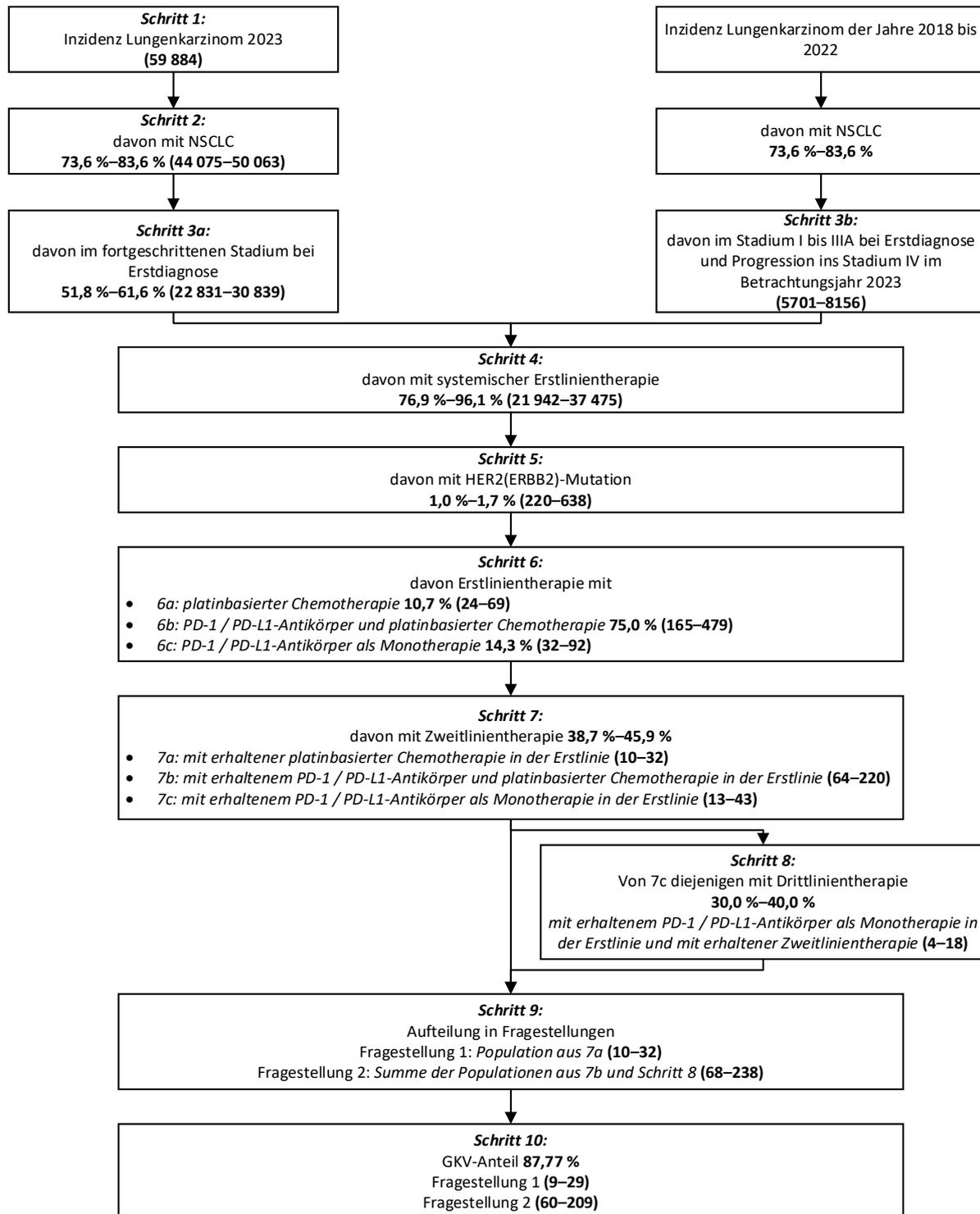
## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass bisher keine spezifischen Therapien für das HER2(ERBB2)-mutierte NSCLC zugelassen waren. Dementsprechend könnten Patientinnen und Patienten mit einer solchen Mutation bislang nur unzureichend versorgt werden und es bestehe ein hoher Bedarf nach zielgerichteten Therapieoptionen, die bei einem hohen Therapieansprechen die Krankheitsprogression hinauszögern, das Gesamtüberleben verlängern und dabei gleichzeitig zur Symptomkontrolle beitragen und die Lebensqualität nicht verschlechtern.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2023**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2023. Hierfür zieht er zum einen auf Basis des Berichts „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [2] die prognostizierte Anzahl der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom für das Jahr 2022 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) heran (59 700 Personen). Zudem bestimmt er anhand einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI die Anzahl der Neuerkrankungen mit dem Diagnosecode C34 im Jahr 2019 (59 151 Personen) [3]. Auf Basis dieser Angaben ermittelt der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate für die Inzidenz des Lungenkarzinoms in Höhe von 0,31 %, die er auf die vom RKI prognostizierte Inzidenz des Jahres 2022 anwendet.

Auf diese Weise schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 59 884 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 neu an einem Lungenkarzinom erkranken.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit NSCLC zieht der pU 3 Quellen [4-6] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 %. Sowohl die untere Grenze als auch die obere Grenze entnimmt der pU dem Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Der pU überträgt diese Spanne auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 und ermittelt so eine Anzahl von 44 075 bis 50 063 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose**

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher an denjenigen mit NSCLC zieht der pU 3 Quellen [5,7,8] heran. Für die untere Grenze leitet er anhand der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [7] einen Anteil in Höhe von 51,8 % der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 7. Auflage) ab. Dieser basiert auf Angaben zu insgesamt 732 Patientinnen und Patienten, bei denen zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 ein NSCLC neu diagnostiziert wurde. Für die obere Grenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [8]. Von insgesamt 513 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC befanden sich 61,6 % im Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 6. Auflage).

Die Spanne (51,8 % bis 61,6 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 22 831 bis 30 839 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

### **Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progrediert**

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die nach einer Diagnose in früheren Stadien (I bis IIIA) im Krankheitsverlauf eine Progression in ein fortgeschrittenes Stadium erleiden. Die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten schätzt der pU wie folgt:

Zunächst berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die jeweils in den Jahren 2018 bis 2022 neu an einem NSCLC in einem früheren Stadium (I bis IIIA) erkrankt sind. Hierzu entnimmt er den Angaben des ZfKD die Anzahl an Neuerkrankungen am Lungenkarzinom der Jahre 2018 bis 2019 [3] und prognostiziert analog zu Schritt 1 die inzidenten Fälle für die Jahre 2020 bis 2022. Auf diese Angaben überträgt der pU zunächst den Anteil für das NSCLC von 73,6 % bis 83,6 % (siehe Schritt 2) und bildet anschließend über die Anzahl der inzidenten Fälle mit NSCLC der Jahre 2018 bis 2022 jeweils einen Mittelwert für die untere Grenze sowie die obere Grenze.

Weiterhin ermittelt der pU den Anteil für eine Erstdiagnose in einem früheren Stadium (I bis IIIA) in Höhe von 38,4 % bis 48,2 % (Umkehrschluss zur Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium laut Schritt 3a) sowie einen Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als Progressionsereignis erleiden (34,2 %). Hierfür verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2020, die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [9]. Der pU multipliziert diese Anteilswerte miteinander und gibt eine Spanne von 13,1 % bis 16,5 % für Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in einem frühen Stadium an, die innerhalb von 5 Jahren im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Der pU überträgt den Anteilswert von 13,1 % auf die untere Grenze des Mittelwerts sowie den Anteilswert von 16,5 % auf die obere Grenze des Mittelwerts der inzidenten Fälle mit NSCLC der Jahre 2018 bis 2022 und weist somit eine Anzahl von 5701 bis 8156 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten**

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU auf Basis von 2 Quellen [8,10] eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 96,1 % an [8,10]. Weiterhin gibt der pU an, dass diese Spanne ebenfalls dem

Beschluss des G-BA zu einem vorangegangenen Verfahren zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 zu entnehmen ist [11]. Der untere Anteilswert basiert erneut auf der deutschen Kohorte der EPICLIN-Lung-Studie [8]. Für die obere Grenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardstock et al. [10] auf Basis von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 enthält. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten, erhielten dem pU zufolge 96,1 % eine systemische Therapie. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet.

Der pU überträgt die Spanne (79,6 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 3a und 3b und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 21 942 bis 37 475 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit HER2(ERBB2)-mutiertem NSCLC**

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HER2(ERBB2)-mutiertem NSCLC setzt der pU mit Verweis auf 3 Quellen [12-14] eine Anteilsspanne von 1,0 % bis 1,7 % an.

Die untere Grenze lässt sich 2 Publikationen [12,13] entnehmen. Frost et al. (2022) berichten über Patientendaten zu verschiedenen Treibermutationen aus 23 Zentren des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin der Universität Köln. Von insgesamt 25 730 konsekutiv genotypisierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC in den Stadien IIIB bis IV wurde bei 1,0 % eine ERBB2-Mutation festgestellt [13]. Die untere Grenze entnimmt der pU außerdem der Publikation von Barlesi et al. mit einem Erhebungszeitraum von April 2012 bis April 2013 in 28 zertifizierten Genetikzentren in Frankreich. Eingeschlossen wurden insgesamt 17 664 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC, zu denen 18 679 Molekularanalysen vorlagen. Eine aktivierende HER2-Mutation wurde bei 98 von 11 723 (ca. 1,0 %) für diese Mutation verfügbaren Molekularanalysen festgestellt [12].

Die obere Grenze entnimmt der pU der Publikation von Mazières et al. (2013). Die Studie, die in Frankreich, der Schweiz und Spanien durchgeführt wurde, beinhaltet Daten zu insgesamt 3800 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus 20 Zentren, die auf eine HER2-Mutation getestet wurden. Die Mutation lag bei 65 dieser Patientinnen und Patienten (1,7 %) vor [14].

Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet der pU somit eine Anzahl von 220 bis 638 Patientinnen und Patienten mit HER2(ERBB2)-mutiertem NSCLC.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder Chemotherapie in der Erstlinie**

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt in Patientinnen und Patienten, die die folgenden Therapien durchlaufen:

- eine platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie (6a),
- einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie (6b) oder
- einen PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie (6c), gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie als Zweitlinientherapie.

Für die Ermittlung der Anteilswerte der oben aufgeführten Erstlinientherapien zieht der pU die Tragenden Gründe des G-BA zu vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet NSCLC zu den Wirkstoffen Sotorasib (aus dem Jahr 2022) [15], Tepotinib (aus dem Jahr 2022) [16] sowie Capmatinib (aus dem Jahr 2023) [17] heran. Die Anteilswerte, die der pU jeweils entnimmt sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die der pU je Therapie ermittelt, indem er die Anteilswerte auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 überträgt, stellen sich wie folgt dar:

- 6a: 10,7 % bzw. 24 bis 69 Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinie,
- 6b: 75,0 % bzw. 165 bis 479 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie und
- 6c: 14,3 % bzw. 32 bis 92 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten**

In diesem Schritt setzt der pU für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, eine Anteilsspanne von 38,7 % bis 45,9 % an. Diese entnimmt er den Tragenden Gründen zu dem bereits oben erwähnten vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet NSCLC zum Wirkstoff Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [11]. Der pU überträgt die Anteilsspanne, unabhängig von der erfolgten Erstlinientherapie, auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 und ermittelt, je nach Therapie, die folgenden Patientenzahlen:

- 7a: 10 bis 32 Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinie und mit erhaltener Zweitlinientherapie,

- 7b: 64 bis 220 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie und mit erhaltener Zweitlinientherapie und
- 7c: 13 bis 43 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie und mit erhaltener Zweitlinientherapie.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten**

Um die Patientinnen und Patienten mit sequenzieller Therapie (Teil der Fragestellung 2) zu erfassen, greift der pU erneut auf die Quelle aus Schritt 7 [11] zurück und entnimmt dieser eine Anteilsspanne von 30,0 % bis 40,0 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten. Der pU überträgt die Anteilsspanne ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie und mit erhaltener Zweitlinientherapie (7c) unter der Annahme, dass die Zweitlinientherapie bei 100 % der Patientinnen und Patienten eine platinbasierte Chemotherapie dargestellt hat. Für diese Annahme verweist der pU auf die S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms mit Stand von Juli 2023 [18]. Mit diesem Vorgehen erfasst der pU seiner Auffassung nach die Patientinnen und Patienten mit einer sequenziellen Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie sowie anschließender erhaltener Drittlinientherapie.

Der pU berechnet in diesem Schritt eine Anzahl von 4 bis 18 Patientinnen und Patienten, bezogen auf diejenigen mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie und mit erhaltener Zweit- sowie Drittlinientherapie.

### **Schritt 9: Aufteilung in Teilpopulationen**

Der pU gibt für die Patientinnen und Patienten, die eine Zweit- bzw. Drittlinientherapie erhalten, zunächst insgesamt eine Anzahl von 78 bis 270 an (Summe aus 7a, 7b und Schritt 8). Diese teilen sich nach Angabe des pU wie folgt auf die beiden vom G-BA definierten Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) auf:

- Erwachsene nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Fragestellung 1): 10 bis 32 Patientinnen und Patienten, Population aus 7a
- Erwachsene nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2): 68 bis 238 Patientinnen und Patienten, Summe aus den Populationen aus 7b und Schritt 8

### **Schritt 10: GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,77 % [19,20] ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 69 bis 238 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 9 bis 29 Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Fragestellung 1) und
- 60 bis 209 Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2).

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher zu bewerten. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

#### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium bzw. in einem früheren Stadium bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2023**

Das Vorgehen des pU, sowohl Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose als auch Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommt, dadurch potenziell nicht berücksichtigt werden.

Auf Basis einer Registerstudie der GEKID zu ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose zwischen 2002 und 2010 [21], die bereits in anderen abgeschlossenen Verfahren Anwendung gefunden hat (z. B. [22,23]), ließe sich ein etwas höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und somit ein etwas niedrigerer Anteil mit NSCLC in einem früheren Stadium (klassifiziert nach UICC, 6. Auflage) ermitteln (ca. 64,2 % Männer bzw. 66,5 % Frauen mit fortgeschrittenem NSCLC). Es ist zu beachten, dass der hohe Anteil an Fällen mit unbekanntem Stadium jedoch zu Unsicherheit führen kann.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass der pU das fortgeschrittene NSCLC mit dem Stadium IIIB oder höher nach UICC operationalisiert (siehe Abschnitt II 1.1). Aus den Zulassungsunterlagen geht jedoch hervor, dass das fortgeschrittene NSCLC im Rahmen der vorliegenden Bewertung sowohl metastasierte Tumore (Stadium IV) umfasst, als auch Tumore, die lokal fortgeschritten und nicht resezierbar sind (Stadien IIIA / B / C) und die keine Chemoradiotherapie erhalten können bzw. diese bereits erhalten haben und daraufhin eine lokoregionale Progression hatten [24]. Durch das Vorgehen des pU in Schritt 3a bleiben demnach Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen und nicht resezierbaren Tumoren unberücksichtigt, die sich bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium IIIA befinden.

Des Weiteren werden durch das Vorgehen des pU einerseits keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aus einem früheren Stadium in die fortgeschrittenen Stadien IIIA/B/C progredieren. Zum anderen werden bei den Metastasierungen innerhalb von 5 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB bis IV erfasst, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben.

Der Publikation des TRM [9] ist der Hinweis zu entnehmen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert werden und nach mehr als 5 Jahren eine Metastasierung erleiden nicht vom Vorgehen des pU berücksichtigt.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten**

Es ist zu beachten, dass der Anteilswert aus der EPICLIN-Lung-Studie [8] ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar sind.

Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [10] sind u. a. die folgenden Aspekte zu beachten: Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) zugelassen ist, wurden beispielsweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinbasierte Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin erhalten haben. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit des Anteilswerts für die Therapielinien führen, da die Patientinnen und Patienten gemäß dem Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Trastuzumab-Deruxtecan [1] bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben müssen. Die Autorinnen und Autoren merken selbst an, dass der Anteil mit systemischen Therapielinien überschätzt sein kann, da nur Patientinnen und Patienten mit einer für das

NSCLC spezifischen Therapie eingeschlossen wurden. Auch hier ist zu beachten, dass im Anschluss an den vorliegenden Betrachtungszeitraum (01.01.2011 bis 31.12.2016) weitere Behandlungsoptionen zugelassen wurden, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen kann.

Es ist aber außerdem anzumerken, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 als maximale Anzahl für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

#### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit HER2(ERBB2)-mutiertem NSCLC**

Die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einem HER2(ERBB2)-mutiertem NSCLC ist aufgrund mehrerer Gründe mit Unsicherheit behaftet: Die Publikation von Barlesi et al. [12] weist, bezogen auf die Auswertung zur HER2-Mutation, einen hohen Anteil (37 %) der Molekularanalysen mit unbekanntem Mutationsstatus auf, sodass der Anteilswert derjenigen mit aktivierender HER2-Mutation auch abweichen kann. Weiterhin lässt sich der Quelle nicht entnehmen, über welche UICC-Stadien das fortgeschrittene NSCLC definiert wurde. Der Publikation von Mazières et al. [14] lässt sich hingegen entnehmen, dass nur ca. 73,8 % (eigene Berechnung) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV waren. Aus den genannten Gründen ist die vom pU angegebene Anteilsspanne nur eingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 übertragbar.

#### **Zu den Schritten 6, 7 und 8: Patientinnen und Patienten in verschiedenen Therapielinien**

Es ist darauf hinzuweisen, dass Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem Anwendungsgebiet laut der Fachinformation [1] nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie zugelassen ist. In der vorliegenden Bewertung wird demnach davon ausgegangen, dass eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan ab der Zweitlinie erfolgen kann, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als „2+“-Linie bezeichnet [24]. Es ist fraglich, ob als Obergrenze ggf. auch weitere Patientinnen und Patienten betrachtet werden können, die 1 bzw. 2 systemische Therapien erhalten haben. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass der pU Anteilswerte aus vorangegangenen Verfahren [11,15] heranzieht, die sich jedoch nicht auf das vorliegende Anwendungsgebiet (Erwachsene mit HER2[ERBB2]-mutiertem, fortgeschrittenen NSCLC) beziehen. Eine Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist mit Unsicherheit behaftet.

In Bezug auf das Vorgehen des pU, auf die Patientinnen und Patienten mit erfolgter Zweit- bzw. Drittlinientherapie einzuschränken, ist darauf hinzuweisen, dass zumindest für das aktuelle Betrachtungsjahr grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten höherer Therapielinien für eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen können und demnach zu berücksichtigen gewesen wären.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht analog zu seiner Schätzung in Schritt 1 von einer steigenden Inzidenz in den kommenden 5 Jahren aus. Auf diese Weise prognostiziert er für das Jahr 2028 eine Anzahl von 60 813 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen <sup>b</sup> , davon	69–238	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind insgesamt als unsicher zu bewerten.
	nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Fragestellung 1)	9–29	
	nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)	60–209	

a. Angaben des pU

b. Gemäß G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Zudem wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF, ROS1 u.a. gerichtet) in Betracht kommt.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Fragestellung 1):
  - Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder
  - Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
  - Nivolumab oder
  - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 1$  %) oder
  - Atezolizumab oder
  - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2):
  - Docetaxel oder
  - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie) oder
  - Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder
  - Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
  - Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist)

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Afatinib und Erlotinib, da diese nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,25-32].

Da in den Fachinformationen [1,25-32] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für alle Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,25-32].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Nintedanib – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m<sup>2</sup> berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts Erwachsener von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [33].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab-Deruxtecan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2023 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Pemetrexed lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 500 mg) ist.

Für Nintedanib lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 150 mg und 1-mal 100 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (4-mal 100 mg) ist.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Trastuzumab-Deruxtecan berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Prämedikation. Diese Kosten können von den Angaben des pU abweichen, da der Fachinformation [1] teilweise keine konkreten Wirkstoffangaben für die Prämedikation zu entnehmen sind. Zudem setzt der pU Kosten für Dexamethason (4 mg und 20 mg) an, für die er jedoch keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt. Ferner können für einen Teil der

Patientinnen und Patienten Kosten für die Ermittlung des HER2-Status anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Prämedikation sowie für die Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus der Fachinformation ergeben [32]. Diese sind in nur Teilen nachvollziehbar, da er beispielsweise für Dexamethason (4 mg) keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – veranschlagt der pU Kosten für die Infusionstherapie. Diese sind zum vom pU angegebenen Stand (3. Quartal 2023) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes größtenteils nachvollziehbar. Es ist anzumerken, dass der pU bei Trastuzumab-Deruxtecan [1] hinsichtlich der Infusionsdauer zwischen der Initialdosis und nachfolgenden Dosen unterscheidet, während er bei Atezolizumab [30] durchgängig von der längeren Infusionsdauer der Initialdosis ausgeht.

Der pU weist korrekt darauf hin, dass für die Wirkstoffe Docetaxel, Atezolizumab, Pembrolizumab, Nintedanib und Vinorelbin laut Fachinformation [25,26,29-31] zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter erforderlich sind. Jedoch setzt der pU dafür keine Kosten an und begründet dies damit, dass sich diese anhand der Angaben in den Fachinformationen [25,26,29-31] nicht quantifizieren lassen. Des Weiteren können für Trastuzumab-Deruxtecan [1] und Nivolumab [27] (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, die sich aus den Fachinformationen ergeben und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [34,35]. Für Nintedanib (Weichkapsel) setzt der pU korrekt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Trastuzumab-Deruxtecan Jahrestherapiekosten in Höhe von 191 194,84 € bis 191 567,66 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Für Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab jeweils als Monotherapie und für Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie in Kombination mit Ramucirumab sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel.

Für Vinorelbin als Monotherapie sind die angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, da der pU abweichend zu seinen Angaben in Abschnitt II 2.1 im Rahmen der Berechnung der Arzneimittelkosten die Anzahl der Behandlungstage auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr nicht auf 1 Nachkommastelle rundet.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Ramucirumab – können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Hingegen können für Pemetrexed die vom pU veranschlagten Kosten abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – können die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene 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.	189 125,82	329,02–701,84	1740,00	191 194,84–191 567,66	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Docetaxel <sup>b</sup>	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Fragestellung 1)	8523,22	329,90	1740,00	10 593,12	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Pemetrexed können die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen. Für alle anderen Wirkstoffe fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
Pemetrexed <sup>b, c</sup>		18 932,59	315,06–365,87	1740,00	20 987,65–21 038,46	
Nivolumab		73 035,63	200,97	2610,00	75 846,60	
Pembrolizumab <sup>d</sup>		93 515,26	66,99–133,98	870,00–1740,00	94 452,25–95 389,24	
Atezolizumab <sup>e</sup>		64 877,81 <sup>f</sup> –68 557,39 <sup>g</sup>	246,48 <sup>h</sup> –494,86 <sup>g</sup>	1300,00 <sup>h</sup> –2610,00 <sup>g</sup>	66 947,72 <sup>f</sup> –71 662,25 <sup>g</sup>	
Docetaxel + Nintedanib <sup>b, i</sup>		39 251,73	329,90	1740,00	41 321,64	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Pemetrexed <sup>c</sup>	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 2)	18 932,59	315,06– 365,87	1740,00	20 987,65– 21 038,46	Die angegebenen Arzneimittelkosten von Pemetrexed, Docetaxel, Ramucirumab und Nintedanib sind plausibel. Die angegebenen Arzneimittelkosten von Vinorelbin sind in der Größenordnung plausibel. Für Pemetrexed können die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen. Für alle anderen Wirkstoffe – mit Ausnahme von Ramucirumab – fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
Docetaxel		8523,22	329,90	1740,00	10 593,12	
Docetaxel + Ramucirumab		62 993,74	885,83	3480,00	67 359,58	
Docetaxel + Nintedanib <sup>i</sup>		39 251,73	329,90	1740,00	41 321,64	
Vinorelbin <sup>j</sup>		7048,55– 8497,22	401,17	5210,00	12 659,72– 14 108,39	
<p>a. Angaben des pU  b. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren  c. außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie  d. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, TPS <math>\geq</math> 1 %  e. für Atezolizumab beziehen sich die Angaben des pU jeweils auf die minimalen bzw. maximalen Kosten separat je Kostenart  f. basierend auf dem 3-wöchigen Behandlungsschema [30]  g. basierend auf dem 2-wöchigen Behandlungsschema [30]  h. basierend auf dem 4-wöchigen Behandlungsschema [30]  i. nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie  j. nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist</p>						

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
HER2 (ERBB2): humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (erythroblastisches Onkogen B Rezeptor Tyrosin Kinase 2); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Präferenzen der Patientinnen und Patienten, Präferenzen der Ärztinnen und Ärzte, der Testung auf molekulare Veränderungen, der Kontraindikationen, der Therapieabbrüche oder weiteren zugelassenen Therapien ein maximaler Marktanteil nicht erreicht wird. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Trastuzumab-Deruxtecan. Laut pU kann grundsätzlich von einer Anwendung im ambulanten Versorgungsbereich ausgegangen werden.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Daiichi Sankyo Europe. Enhertu: Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid\\_2021/krebs in deutschland 2021.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. 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]. 2022. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
4. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_qk\\_2020/8\\_boqk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 798: Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. Auftrag: GA17-02 [online]. 2019. URL: [https://www.iqwig.de/download/ga17-02\\_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf).
6. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival [online]. 2022. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf>.
7. Boch C, Kollmeier J, Roth A 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). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
8. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M 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): 447-461. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.

9. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival [online]. 2022. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
10. Hardtstock F, Myers D, Li T 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. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-655\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf).
12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0).
13. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H et al. Lung Cancer in Germany. J Thorac Oncol 2022; 17(6): 742-750. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.03.010>.
14. Mazieres J, Peters S, Lepage B et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6095>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04\\_AM-RL-XII\\_Sotorasib\\_D-787\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01\\_AM-RL-XII\\_Tepotinib\\_D-781\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf).

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02\\_AM-RL-XII\\_Capmatinib\\_D-855\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf).
18. Schütte W, Gütz S, Nehls W et al. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2 – Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020-0070L [online]. 2023. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_2/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_2.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf).
19. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Februar 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) [online]. 2023. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Februar\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2023.pdf).
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht zum 31.03.2023 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
21. Eberle A, Jansen L, Castro F. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-75\\_entrectinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-75_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pralsetinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-168\\_pralsetinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-168_pralsetinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
24. European Medicines Agency. Enhertu; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 15.01.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0027-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0027-epar-assessment-report_en.pdf).
25. AxioNovo. Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>.

26. Boehringer Ingelheim International. Vargatef Weichkapseln: Fachinformation [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Bristol-Myers Squibb Pharma. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Eli Lilly Nederland. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Merck, Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Roche Registration. Tecentriq 840 mg/1 200 mg Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Zentiva Pharma. Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2021. URL: [https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/docetaxel-zentiva/fi\\_docetaxel-zentiva.pdf](https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/docetaxel-zentiva/fi_docetaxel-zentiva.pdf).
32. Zentiva Pharma. Pemetrexed Zentiva 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023. URL: [https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/pemetrexed-zentiva/fi\\_pemetrexed-zentiva.pdf](https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/pemetrexed-zentiva/fi_pemetrexed-zentiva.pdf).
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html?nn=210456#Fussnote1>.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
35. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).