

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aufbau von Trastuzumab deruxtecan: Schematische Darstellung von T-DXd mit chemischer Struktur des spaltbaren Linkers und des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd.....	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab deruxtecan	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ChT	Chemotherapie
DAR	Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis (Drug-to-Antibody-Ratio)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
DXd	Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload
ET	Endokrine Therapie
ERBB2	Erb-b2 Rezeptor-Tyrosinkinase
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IgG1	Immunglobulin G1
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab deruxtecan
Handelsname:	Enhertu®
ATC-Code:	L01FD04
Abkürzung: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem	

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Trastuzumab deruxtecan zur Behandlung von metastasiertem HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs

Enhertu® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (1).

Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) gehört zur Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK), die eine wichtige Rolle in einer Reihe von zellulären Prozessen wie Wachstum, Motilität, Differenzierung oder Stoffwechsel spielen. Unter physiologischen Bedingungen unterliegen RTK einer straffen Regulierung, die in Folge von onkogenen Transformationen, wie bei HER2 im Brustkrebs, verloren gehen können und über verschiedene Mechanismen eine fortlaufende Aktivierung zur Folge haben (2). Der Expressionsstatus von HER2 spielt daher eine wesentliche Rolle bei der Therapieentscheidung und Prognose von Brustkrebs (3). Bei einem Score in der Immunhistochemie (IHC) von 1+ oder alternativ 2+ bei gleichzeitig negativem Ergebnis in der In-situ-Hybridisierung (ISH) ist der Tumor als HER2-low zu klassifizieren, während ein IHC-Ergebnis von 0 mit Membranfärbung einen HER2-ultralow Status beschreibt. Über HER2-Proteine werden eine Reihe von intrazellulären Signalwegen aktiviert, die unter anderem Zellwachstum, Migration und Proliferation regulieren (4). (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1).

Patient*innen, deren Brustkrebs als HER2-low klassifiziert ist, konnten bis zur Zulassung von Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) nicht von einer gegen HER2-gerichteten Therapie profitieren. Dies betrifft in etwa 45 bis 55 % aller Brustkrebspatient*innen (5-7). Im Gegensatz zu bisherigen Studien, in denen eine gegen HER2-gerichtete Therapie in HER2-low klassifizierten Brusttumoren keinen Therapievorteil für die Patient*innen zeigen konnte, wurde in der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 erstmals für diese Patient*innen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die gegen

HER2-gerichtete Therapie mit T-DXd belegt (8-10). Aufgrund der gezeigten Vorteile ist T-DXd bereits für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die eine Chemotherapie (ChT) in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten ChT ein Rezidiv aufgetreten ist, die Therapie der Wahl. Anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens T-DXd einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert (11). Die Wirksamkeit und Sicherheit der HER2-gerichteten Therapie T-DXd wurde nun im Rahmen der Studie DESTINY-Breast06 auch für das Anwendungsgebiet, auf das sich dieses Dossier bezieht, bestätigt, sodass nun ebenso eine zielgerichtete Therapie für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie (ET) in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, zur Verfügung steht. Damit stellt T-DXd die erste zielgerichtete Therapie für HER2-ultralow Brustkrebs und die erste gezielte Therapie für HER2-low Brustkrebs nach Ausschöpfen der ET dar.

Die Wirksamkeit von T-DXd in HER2-low oder HER2-ultralow Tumoren lässt sich vor allem auf seinen besonderen strukturellen Aufbau und den dadurch resultierenden Wirkmechanismus, wie im Folgenden beschrieben, zurückführen.

Struktureller Aufbau von Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan ist ein DXd-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC), bei dem die Payload DXd, ein Topoisomerase-I-Inhibitor, über einen enzymatisch spaltbaren Tetrapeptid-Linker an den gegen HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab gebunden ist (siehe Abbildung 2-1) (12-14).

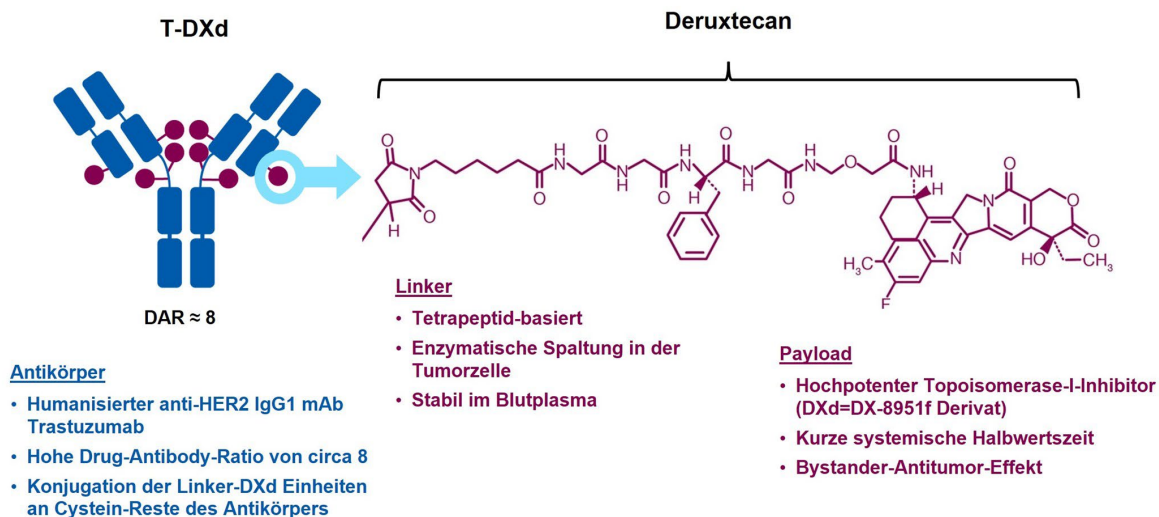


Abbildung 2-1: Aufbau von Trastuzumab deruxtecan: Schematische Darstellung von T-DXd mit chemischer Struktur des spaltbaren Linkers und des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd

Abkürzungen: DAR: Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis; DXd: Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IgG1: Immunglobulin G1; mAb: Monoklonaler Antikörper
Quellen: Modifiziert nach (12, 13, 15)

Trastuzumab (Antikörper)

Der gegen HER2-gerichtete Antikörper (MAAL-9001) in T-DXd ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG1k-Isotyp und entspricht in seiner Aminosäuresequenz derjenigen von Trastuzumab, das in verschiedenen zentral-zugelassenen Arzneimitteln enthalten ist (z. B. Herceptin [EMA/H/C/000278]) (16, 17).

Deruxtecan

DXd (Payload)

Als zytotoxischer, gegen die Tumorzellen gerichteter Wirkstoff kommt der hochpotente Topoisomerase-I-Inhibitor DXd (MAAA-1181a) zum Einsatz. DXd ist ein Exatecan-Derivat und somit Struktur analogon von Camptothecin. In-vitro-Versuche zeigen eine etwa zehnfach höhere inhibitorische Wirkung von DXd ($IC_{50}=0,31 \mu\text{mol/L}$) auf die Topoisomerase-I im Vergleich zu SN-38 ($IC_{50}=2,78 \mu\text{mol/L}$), dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, das als Chemotherapeutikum bei einer Vielzahl von Tumoren zum Einsatz kommt (12). Präklinische und klinische Studien belegen eine kurze Halbwertszeit von DXd im Blutkreislauf sowie eine geringe Anreicherung im normalen Gewebe und eine schnelle Ausscheidung aus dem Körper

(15, 16, 18). Somit verringert sich die Gefahr einer unspezifischen Schädigung gesunder Körperzellen durch abgespaltenes DXd und begünstigt ein beherrschbares Sicherheitsprofil. Aufgrund seiner chemischen Beschaffenheit und molekularen Größe weist freies DXd eine hohe Membranpermeabilität auf. Bei der Abspaltung vom ADC verbleibt zunächst eine Amino-Methylen-Einheit am Wirkstoff, die unmittelbar hydrolysiert wird (14, 19). Das freie DXd kann nun sowohl in den Zellkern der Zielzelle als auch durch die Zellmembran in benachbarte Tumorzellen diffundieren. Dieser sogenannte „Bystander-Antitumoreffekt“ führt dazu, dass auch Tumorzellen mit niedriger bzw. fehlender HER2-Expression von der zytotoxischen Wirkung von T-DXd erfasst und abgetötet werden können (19).

Pro ADC sind bis zu acht Moleküle (Verhältnis von Wirkstoff zu Antikörper [Drug Antibody Ratio, DAR]=7,7) DXd über je einen Tetrapeptid-basierten spaltbaren Linker gebunden (12, 15).

Linker

Der Linker besteht aus dem Tetrapeptid Maleimid-Glycin-Glycin-L-Phenylalanin-Glycin und einer Aminomethylen-Gruppe, über die ein Molekül DXd gebunden ist (15). Diese Linker-DXd-Einheit (Wirkstoff-Linker-Molekül) wird als MAAA-1162a bzw. Deruxtecán zusammengefasst. Die ortsspezifische Konjugation von Deruxtecán mit dem Antikörper findet an vier zuvor reduzierten Disulfidbrücken des Antikörpers statt. Auf diese Weise können maximal acht Wirkstoff-Linker-Moleküle an den Antikörper gebunden werden (15, 20). Der Linker gewährleistet eine hohe Stabilität des ADCs im Blutkreislauf und somit eine geringe unspezifische Abspaltung der Payload (14, 21).

Die selektive Spaltung des Linkers und die damit verbundene Freisetzung der Payload erfolgt in der Zelle durch lysosomale Enzyme wie Cathepsin-B und -L. Diese sind in diversen Tumorzellen hoch exprimiert. DXd wird rückstandslos freigesetzt und kann innerhalb der Zelle zum Zellkern diffundieren oder in benachbarte Zellen, unabhängig von deren HER2-Expressionsstärke, eindringen (15, 19).

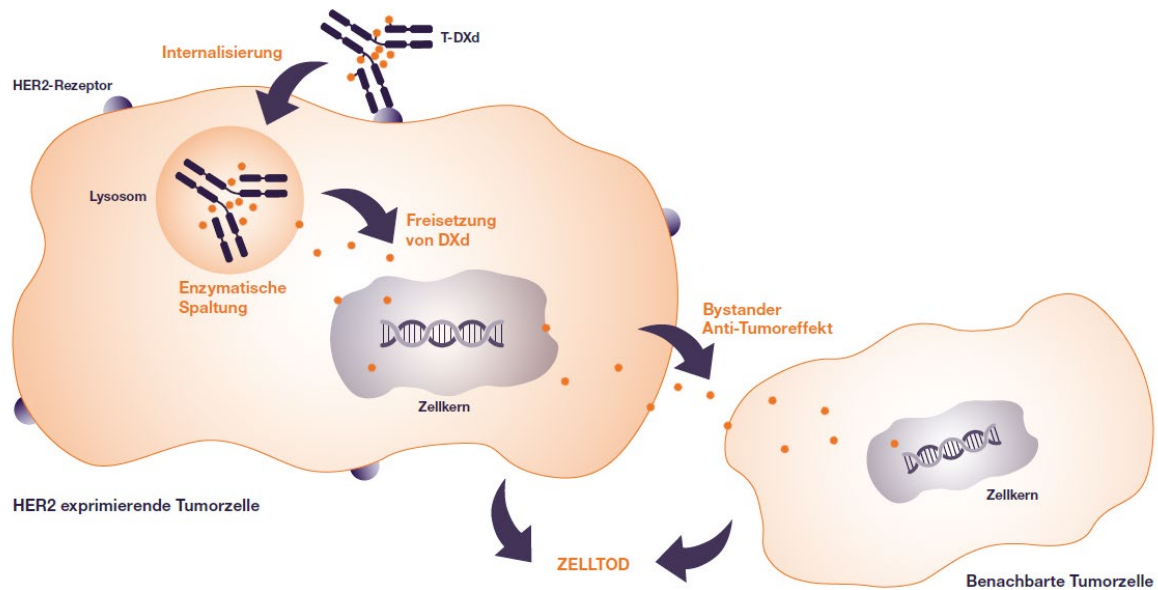
Wirkmechanismus von Trastuzumab deruxtecan

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

Abkürzungen: DXd: Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
 Quelle Eigene Darstellung basierend auf (15)

T-DXd gelangt über den Blutkreislauf ins Tumorgewebe und bindet dort über seinen spezifischen Antikörper Trastuzumab an den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche der Zieltumorzelle (siehe Abbildung 2-2). Der T-DXd-HER2-Komplex wird über Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen und im Lysosom verdaut. Dabei wird DXd mittels Cathepsin-B und -L rückstandsfrei vom Linker abgespalten. Freies DXd kann nun zum Zellkern diffundieren und induziert dort durch Hemmung des Enzyms Topoisomerase-I den Tod der Tumorzelle (13, 22).

Die Topoisomerase-I spielt eine entscheidende Rolle bei der Replikation und Transkription der Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA), indem sie den Torsionskräften entgegenwirkt, die bei der Entspiralisierung der DNA entstehen. Dabei verursacht sie Einzelstrangbrüche und ermöglicht die kontrollierte Rotation des gebrochenen Strangs um den intakten Strang, damit im Rahmen der Neuverknüpfung anschließend wieder ein intakter DNA Doppelstrang entstehen kann (23). DXd verhindert die Neuverknüpfung der DNA durch spezifische Bindung an den Topoisomerase-I-DNA-Komplex. Dadurch kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA und schließlich zum Zelltod der Tumorzelle durch Apoptose (24).

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

HER2-Status („Bystander-Antitumoreffekt“) (19). Dieser „Bystander-Antitumoreffekt“ wurde bereits in präklinischen Studien gezeigt, nach deren Ergebnis die Verteilung von Trastuzumab nach der Verabreichung von T-DXd mit der Expression von HER2 im Tumorgewebe korrelierte, sich DXd über die Zeit aber weiter im Tumorgewebe verteilte und dort schließlich auch in HER2-negativen (IHC 0) Bereichen detektiert werden konnte (25).

Der „Bystander-Antitumoreffekt“ spielt somit eine tragende Rolle für die Wirksamkeit von T-DXd in HER2-low oder HER2-ultralow klassifizierten Tumoren.

Zusammenfassend können für T-DXd folgende sieben Schlüsseigenschaften definiert werden, die die Grundlage für seine spezifische und hohe Wirksamkeit in HER2-low oder HER2-ultralow Brusttumoren bilden (12, 14, 19, 20):

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

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).	Nein	31.03.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HR: Hormonrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von T-DXd (Enhertu®) zugrunde (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platin-basierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.	18.10.2023
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.	23.01.2023
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumabbasiertes Therapieschema erhalten haben.	12.12.2022
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	11.07.2022
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	18.01.2021
ERBB2: Erb-b2 Rezeptor-Tyrosinkinase; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

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

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation von T-DXd (Enhertu®) zugrunde (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 03/2025.
2. Du Z, Lovly, C.M. . Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. Mol Cancer. 2018;17(1):58.
3. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-87.
4. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2(2):127-37.
5. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(11):1364-82.
6. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-62.
7. Tarantino P, Morganti S, Curigliano G. Biologic therapy for advanced breast cancer: recent advances and future directions. Expert Opin Biol Ther. 2020;20(9):1009-24.
8. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant

- Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):444-53.
9. Burris HA, 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):398-405.
 10. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) Vom 20. Juli 2023 (2023). Verfügbar unter: www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 21.01.2025.
 12. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-108.
 13. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther.* 2018;181:126-42.
 14. Nakada T. Discovery research and translation science of trastuzumab deruxtecan, from non-clinical study to clinical trial. *Translational and Regulatory Sciences.* 2021;3(2): 65–71.
 15. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019;67(3):173-85.
 16. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. Enhertu (trastuzumab deruxtecan). EMA/CHMP/400602/2023; 14.09.2023 (2023). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-enhertu-ii-27_en.pdf. Zugriffsdatum: 28.02.2024.
 17. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i. v.; Stand 08/2024 (2024). Verfügbar unter: <https://german-public-reg-elibrary.roche.com/api/documents/HER/SPC/150mg-inf/PDF>. Zugriffsdatum: 14.03.2025.
 18. Okamoto H, Oitate M, Hagihara K, Shiozawa H, Furuta Y, Ogitani Y, et al. Pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, in HER2-positive tumour-bearing mice. *Xenobiotica.* 2020;50(10):1242-50.
 19. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039-46.

20. Nakada T, Masuda T, Naito H, Yoshida M, Ashida S, Morita K, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(6):1542-5.
21. Nagai Y, Oitate M, Shiozawa H, Ando O. Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys. *Xenobiotica*. 2019;49(9):1086-96.
22. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1115.
23. Pommier Y, Sun Y, Huang SN, Nitiss JL. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(11):703-21.
24. Thomas A, Pommier Y. Targeting Topoisomerase I in the Era of Precision Medicine. *Clin Cancer Res*. 2019;25(22):6581-9.
25. Suzuki M, Yagishita S, Sugihara K, Ogitani Y, Nishikawa T, Ohuchi M, et al. Visualization of Intratumor Pharmacokinetics of [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in HER2 Heterogeneous Model Using Phosphor-integrated Dots Imaging Analysis. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):3970-9.