

Zusammenfassende Dokumentation



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation,
vorbehandelt)

Vom 16. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	38
B.	Bewertungsverfahren	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme Amgen GmbH	49
5.2	Stellungnahme BeiGene Germany GmbH	56

5.3	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	72
5.4	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	85
5.5	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	92
5.6	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	99
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	103
5.8	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	108
5.9	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	118
5.10	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	122
D.	Anlagen	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	176

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) des Wirkstoffs Trastuzumab deruxtecan am 1. Dezember 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 15. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %)

oder

- Atezolizumab

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- 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, die für Docetaxel nicht geeignet sind)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin; Afatinib, Erlotinib, Nintedanib; Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.

Neben Trastuzumab deruxtecan gibt es bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapien, die laut Zulassung explizit bei Erwachsenen mit aktivierender HER2(ERBB2)-Mutation angewandt werden.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.
- zu 3. Für das vorbehandelte fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Afatinib, Atezolizumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, und Ramucirumab vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine schriftlichen Äußerungen vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass für die Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab deruxtecán keine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.

Es ist festzustellen, dass es für die Behandlung des NSCLC in Bezug auf die HER2-Mutation bislang keine zugelassenen Arzneimitteltherapien oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen gibt, für die höherwertige Evidenz vorliegt. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patientinnen und Patienten, die eine HER2-Mutation aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit unbekannter HER2-Mutation. Daher kommen für die vorliegende Behandlungssituation grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die unabhängig von einer HER2-Mutation angewandt werden.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb eine Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Zweitlinienbehandlung wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie zwischen a) Erwachsenen mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und b) Erwachsenen 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 (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde) als Vorbehandlung unterschieden.

a) nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den Immuncheckpointinhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit plattenepithelialer Tumorphistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit nicht-plattenepithelialer Tumorphistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angezeigt.

Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls zeigte sich in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern

angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

b) nach vorheriger Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Von der im vorliegenden Fall adressierten Therapiesituation können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie sequenziell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).

Sowohl für die Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequenzieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie in Betracht, insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorphistologie. Diesbezüglich werden Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib sowie Pemetrexed als Therapieoptionen genannt. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Leitlinien für eine Docetaxel-haltige Therapie wird Vinorelbin hierbei jedoch nur für Patientinnen und Patienten als angezeigt angesehen, die für Docetaxel nicht geeignet sind. Aufgrund der jeweiligen Zulassungen ist Pemetrexed wiederum nicht bei überwiegend plattenepithelialer Histologie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt.

Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz nicht hervor.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016).

Insgesamt werden vom G-BA Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Pemetrexed und Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

und

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02 heran.

Beschreibung der Studie DESTINY-Lung02

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine noch laufende, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen von Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg, einmal alle drei Wochen) bei Erwachsenen mit einem metastasierten HER2-mutierten NSCLC untersucht. Die Studie wird an 47 Zentren in Nordamerika, Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Studienbeginn war der 19. März 2021.

Es wurden Erwachsene mit pathologisch dokumentiertem metastasierten NSCLC mit einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten bereits eine vorangegangene platinhaltige Therapie im metastasierten Stadium

erhalten haben und dürfen keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sein.

In die Destiny-Lung02 Studie wurden 152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg (N = 50) oder 5,4 mg/kg (N = 102) randomisiert zugeteilt

In der Studie werden u.a. das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Sicherheitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte erhoben.

Aus dieser Studie zieht der pharmazeutischen Unternehmer zur Aussage zum Zusatznutzen den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) heran. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie Destiny-Lung02 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, ist somit nicht belegt.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie Destiny-Lung02 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie verschiedene Chemotherapien.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Chemotherapien.

Patientengruppe a) und Patientengruppe b)

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie DESTINY-Lung02 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten)² als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (43 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIb/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁶. In der Summe beträgt die Anzahl 31 230 bis 36 272 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %³ der Fälle durchgeführt (24 016 bis 34 856 Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten einer aktivierenden HER2 (ERBB2) Mutation liegt bei 1,0-1,7 %^{7,8} (241 bis 593 Patientinnen und Patienten).
5. Davon haben als Erstlinienbehandlung

2 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

3 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

4 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

5 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;

37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

6 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

7 Frost, N., Griesinger, F., Hoffmann, H., Länger, F., Nestle, U. et al. Lung Cancer in Germany. J. Thorac. Oncol. 2022; 17(6): 742-750

8 Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., Cortot, A. B., Barlesi, F. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003

5a 10,7 % (25 bis 62 Patientinnen und Patienten) eine platinbasierte Chemotherapie,
5b 75 % (181 bis 445 Patientinnen und Patienten) einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie und
5c 14,3 % (35 bis 85 Patientinnen und Patienten) eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten.

6. Davon haben 38,7 % bis 45,9 % der Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten.

6a 10 bis 29 Patientinnen und Patienten mit platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie,
6b 70 bis 204 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinie und

6c 14 bis 39 Patientinnen und Patienten mit eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in der Erstlinie; davon haben 30,0 % bis 40,0 % der Patientinnen und Patienten eine Drittlinientherapie erhalten (4 bis 16 Patientinnen und Patienten mit einer Monotherapie mit PD-1 / PD-L1-Antikörper in der Erstlinie und einer erhaltenen Zweitlinientherapie)

7a Patientinnen und Patienten nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Schritt 6a): 10 bis 29 Patientinnen und Patienten (Patientenpopulation a)

7b Patientinnen und Patienten 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 (Summe der Schritte 6a und 6c): 74 bis 220 Patientinnen und Patienten (Patientenpopulation b)

7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich

8a 9 bis 25 Patientinnen und Patienten nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie (Patientenpopulation a)

8b 66 bis 194 Patientinnen und Patienten 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

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu wichtigen Risiken von interstitiellen Lungenerkrankungen und Pneumonitis im Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab deruxtecan.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u>				
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nivolumab				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) \geq 1 %)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Atezolizumab				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348,0
<u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u>				
Docetaxel				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ramucirumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie)				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind)				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁹.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg = 419,6 mg	419,6 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u>					

⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Nivolumab					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Atezolizumab					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
	oder				
	1 680 mg	1 680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348,0	1 392 x 100 mg
<u>b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348,0	1 392 x 100 mg
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab					
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Ramucirumab	10 mg/kg = 777 mg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie)					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind)					
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,8 mg - 30 mg/m ² = 57,3 mg	47,8 mg - 57,3 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	1 PIS	2 405,75 €	2,00 €	134,10 €	2 269,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	232,53 €	3 894,70 €
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	162,77 €	2 742,98 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,30 €	2,00 €	0,00 €	2 759,30 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,18 €	2,00 €	23,80 €	415,38 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,35 €	2,00 €	119,00 €	2 020,35 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, WKA = Weichkapseln, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinkaufspreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Trastuzumab deruxtecan							
Nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<i>Pemetrexed</i>							
Dexamethason ^{10, 11} (2 x 4 mg p.o.)	100 TAB à 4 mg	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure ¹² (350 – 1 000 µg/Tag, p.o.)	100 TAB à 400 µg	17,29 €	0,86 €	2,32 €	14,11 €	365,0	51,50 € - 103,00 €
Vitamin B12 ¹¹ (1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, i.m.)	10 AMP à 1000 µg	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	5,8	4,30 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

¹⁰ Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

¹¹ Festbetrag

¹² Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 15. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. April 2024 30. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. Juli 2024 (BAnz AT 05.08.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 20. Juli 2023, zuletzt geändert am 9. Januar 2024, nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Trastuzumab deruxtecan

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Oktober 2023):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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, die für Docetaxel nicht geeignet sind)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹³

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-115).

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

ca. 9-25 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

ca. 66-194 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab deruxtecán) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab deruxtecán soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu wichtigen Risiken von interstitiellen Lungenerkrankungen und Pneumonitis im Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab deruxtecan.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab deruxtecan	197 459,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)	
Docetaxel	8 523,22 €
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	
Pemetrexed	18 764,86 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	131,11 € - 182,61 €
Nivolumab	
Nivolumab	76 207,30 €
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %)	
Pembrolizumab	97 656,46 €
Atezolizumab	
Atezolizumab	67 767,78 € - 71 591,78 €
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	
Docetaxel	8 523,22 €
Nintedanib	32 007,88 €
Gesamt	40 531,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 15. April 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 –26,1	1 300 € - 2 610 €
Docetaxel (Mono- oder Kombinations-therapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 -17,4	870 € - 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab deruxtecan	197 459,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	
Docetaxel	8 523,22 €
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	
Docetaxel	8 523,22 €
Nintedanib	32 007,88 €
Gesamt	40 531,10 €
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab	
Docetaxel	8 523,22 €
Ramucirumab	56 836,93 €
Gesamt	65 360,14 €
Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie)	
Pemetrexed	18 764,86 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	131,11 € - 182,61 €
Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind)	
Vinorelbin	7 062,10 € - 8 513,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel (Mono- oder Kombinations- therapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Ramucirumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

d) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Beschluss veröffentlicht: BAnz AT 19.08.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, H



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trastuzumab deruxtecan
- **Handelsname:** Enhertu
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-990)

Modul 1

(PDF 559,34 kB)

Modul 2

(PDF 583,93 kB)

Modul 3A

(PDF 1,63 MB)

Modul 4A

(PDF 10,19 MB)

Anhang 4G zu Modul 4A

(PDF 23,98 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,65 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1017/>

01.03.2024 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, H Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)

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.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- 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)

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- 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
- Vinorelbine (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind)

Stand der Information: November 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 606,54 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 240,06 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trastuzumab deruxtecán - 2023-12-01-D-990*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.03.2024
BeiGene Germany GmbH	08.03.2024
Amgen GmbH	12.03.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.03.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.03.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	20.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.03.2024
AstraZeneca GmbH	22.03.2024
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	29.03.2024
Gilead Sciences GmbH	13.02.224

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Fasan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Hess	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Allignol	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BeiGene Germany GmbH						
Fr. Menacher	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Reinhart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Hr. Bartsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Potzner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Benzel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hering	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

MSD Sharp & Dohme GmbH							
Fr. Dr. Klaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG							
Fr. Dr. Engelking	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Stammberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.							
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH							
Fr. Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Couybes-Tilz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH							
Fr. Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Pommer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO/AIO							
Hr. PD Dr. Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	12.03.2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-
-	-
-	-

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.13 – 15-25	<p>Anmerkungen:</p> <p>„Für seine Nutzenbewertung zieht der pU Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 zur Behandlung mit 5,4 mg/kg Körpergewicht gemäß Fachinformation (1) aus einem einzelnen Studienarm heran.“...</p> <p>„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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da die einarmige Studie DESTINY-Lung02 die bestverfügbare Evidenz darstellt, ist diese für die Ableitung des Zusatznutzen heranzuziehen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In der Onkologie wird immer häufiger eine behördliche Zulassung auf der Grundlage von</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecán wie folgt bewertet:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Erkenntnissen aus einarmigen Studien der klinischen Prüfung erteilt. Dies trifft insbesondere auf onkologische Indikationen im Spätstadium zu, um Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und hohem Therapiebedarf einen schnellen Zugang zu neuen Therapien zu ermöglichen (2, 3). Zudem liegen HER2-Mutationen nur bei 1 % bis 1,7 % der NSCLC Patientinnen und Patienten vor (4-6). Gerade für diese kleine Patientenpopulation mit einer seltenen Mutation, die sehr von einer zielgerichteten Therapie profitiert, sind randomisierte Studien schwer zu realisieren.</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) nimmt diese Thematik ebenfalls auf, indem sie einarmige Studien in Ihrem Arbeitspapier als mögliche Studien für eine Zulassung erwähnt (7) und in diesem Fall auch dafür erteilt hat (8).</p>	<p>Begründung:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>und</p> <p>d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u></p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02 heran.</p> <p><u>Beschreibung der Studie DESTINY-Lung02</u></p> <p>Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine noch laufende, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen von Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg, einmal alle drei Wochen) bei Erwachsenen mit einem metastasierten HER2-mutierten NSCLC untersucht. Die Studie wird an 47 Zentren in Nordamerika, Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Studienbeginn war der 19. März 2021.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit pathologisch dokumentiertem metastasierten NSCLC mit einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten bereits eine vorangegangene platinhaltige Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben und dürfen keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sein.</p> <p>In die Destiny-Lung02 Studie wurden 152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg (N = 50) oder 5,4 mg/kg (N = 102) randomisiert zugeteilt</p> <p>In der Studie werden u.a. das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Sicherheitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte erhoben.</p> <p>Aus dieser Studie zieht der pharmazeutischen Unternehmer zur Aussage zum Zusatznutzen den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) heran. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie Destiny-Lung02 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, ist somit nicht belegt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie Destiny-Lung02 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo Europe 2023. Enhertu: Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Davies J, Martinec M, Delmar P , et al. 2018. Comparative effectiveness from a single-arm trial and real-world data: alectinib versus ceritinib. J Comp Eff Res. 7(9): 855-65. <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2018-0032>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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). Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+) URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5465/2022-06-16_AM-RL-XII_Pralsetinib_D-757_BAnz.pdf [Abgerufen am: 06.03.2024]
4. Mazières J, Peters S, Lepage B , et al. 2013. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 31(16): 1997-2003. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.45.6095>
5. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H , et al. 2022. Lung Cancer in Germany. J Thorac Oncol. 17(6): 742-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2022.03.010>
6. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP , et al. 2016. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 387(10026): 1415-26. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00004-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00004-0)
7. European Medicines Agency (EMA) 2020. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 15.03.2022]
8. European Medicines Agency (EMA) 2024. Enhertu - ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf

5.2 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	8. März 2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) / Enhertu® IQWiG- Bericht Nr. 1727 Projekt: A23-115 Version: 1.0 Stand: 23. Februar 2024 Veröffentlichung: 1. März 2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan nach § 35a SGB V (2023-12-01-D-990) als</p> <p>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 bei</p> <ul style="list-style-type: none">a) Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie undb) Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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. <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Trastuzumab deruxtecan	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Trastuzumab deruxtecan</p> <p>➤ zu Fragestellung b (siehe oben): als Monotherapie zur Behandlung 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.</p> <p>pU – Modul 3A Der pU beschreibt in Modul 3A (Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC,</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff.:</p> <p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Nivolumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %)

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) seines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß 335q SGBV zu Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu®) mit Stand 15.11.2023 (NSCLC) :</p> <p>„Aus Sicht von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH wird im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in Abhängigkeit der Vortherapie und Histologie der Patient*innen differenziert: [...]</p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-</p>	<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) <p>d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie</p> <p>o Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.“</p> <p>IQWiG</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG (Projekt: A23-115 Version 1.0, Stand: 23.02.2024 mit der Bericht-Nr. 1727) wird darauf wie folgt kommentiert:</p>	<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind) <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: [...]</p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ul style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel nicht geeignet ist) <p>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.</p> <p>Anmerkung Quelle: Onkopedia Leitlinie (Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – Onkopedia): In der aktuell verfügbaren Online-Version der Onkopedia Leitlinie zum Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) wird im Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien zur HER2-Mutation (Abbildung 6) auf Immunchemotherapien</p>	<p>6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin; Afatinib, Erlotinib, Nintedanib; Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.</p> <p>Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>verwiesen, in Abbildung 7 dargestellt, verwiesen.</p> <p>Darunter sind bei progressiver Erkrankung neben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Ebenso (für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afatinib und 	<p>Neben Trastuzumab deruxtecan gibt es bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapien, die laut Zulassung explizit bei Erwachsenen mit aktivierender HER2(ERBB2)-Mutation angewandt werden.</p> <p>zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Für das vorbehandelte fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Afatinib, Atezolizumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, und Ramucirumab vor.</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib genannt. <p>Fraglich ist, ob diese Wirkstoffe in der Versorgungsrealität (noch immer) eine Rolle spielen und somit als zVT in Erwägung gezogen werden könnten, wie dies ursprünglich gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA (laut IQWiG-Bericht) festgehalten wurde – so wie dies gemäß Nutzenbewertungsdossier Modul 3A seitens des pU zu verstehen ist, und er auch so anerkannt hat. Ggf. könnte es hier helfen medizinische Fachexpertise einzuholen, um mehr über die aktuelle tatsächliche 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, in Erfahrung zu bringen und somit die genannten Therapieoptionen Afatinib und Erlotinib zu verifizieren oder falsifizieren. Generell wäre es wünschenswert etwas mehr Transparenz bzgl.</p>	<p>und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine schriftlichen Äußerungen vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass für die Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab deruxtecane keine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.</p> <p>Es ist festzustellen, dass es für die Behandlung des NSCLC in Bezug auf die HER2-Mutation bislang keine zugelassenen Arzneimitteltherapien oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen gibt, für die höherwertige Evidenz vorliegt. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patientinnen und Patienten, die eine HER2-Mutation aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit unbekannter HER2-Mutation. Daher kommen für die vorliegende Behandlungssituation grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die unabhängig von einer HER2-Mutation angewandt werden.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer kurzfristigen Änderung einer zVT seitens des GBA zu erhalten.	<p>grundsätzlich in Frage kommen, weshalb eine Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>In der Zweitlinienbehandlung wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie zwischen a) Erwachsenen mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und b) Erwachsenen 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 (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde) als Vorbehandlung unterschieden.</p> <p><i>c) nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie</i></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den Immuncheckpointinhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.</p> <p>Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorhistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.</p> <p>Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit plattenepithelialer Tumorhistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).</p> <p>Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angezeigt.</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.</p> <p>Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls zeigte sich in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p><i>d) nach vorheriger Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie</i></p> <p>Von der im vorliegenden Fall adressierten Therapiesituation können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörpertherapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1- Antikörper-Therapie sequentiell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).</p> <p>Sowohl für die Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequentieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>L1- Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie in Betracht, insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorhistologie. Diesbezüglich werden Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib sowie Pemetrexed als Therapieoptionen genannt. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Leitlinien für eine Docetaxel-haltige Therapie wird Vinorelbin hierbei jedoch nur für Patientinnen und Patienten als angezeigt angesehen, die für Docetaxel nicht geeignet sind. Aufgrund der jeweiligen Zulassungen ist Pemetrexed wiederum nicht bei überwiegend plattenepithelialer Histologie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt.</p> <p>Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz nicht hervor.</p> <p>Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).</p> <p>Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016).</p> <p>Insgesamt werden vom G-BA Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Pemetrexed und Vinorelbin als</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22. März 2024
Stellungnahme zu	<p>Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)</p> <p>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.</p> <p>(Vorgangsnummer 2023-12-01-D-990)</p> <p>IQWiG-Bericht-Nr. 1727; Dossierbewertung A23-115; Version 1.0; 23.02.2024</p>
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) nimmt nachfolgend Stellung zur am 01.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Dossierbewertung A23-115) im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2[ERBB2])-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-990) (1, 2).</p> <p>Das NSCLC mit aktivierenden HER2-Mutationen stellt eine sehr seltene und prognostisch ungünstige Subgruppe des NSCLC dar, die nahezu nie gleichzeitig mit anderen Treibermutationen vorkommt. Aufgrund einer sehr niedrigen Prävalenz von 1–1,7 % handelt es sich demnach um ein äußerst kleines Patientenkollektiv (3-5). Die Lebenserwartung bei untherapierten Patient*innen ist nur etwa halb so lang im Vergleich zu Patient*innen mit einem HER2-Wildtyp. Patient*innen mit einem HER2-mutierten NSCLC weisen außerdem einen weit höheren Anteil an Hirnmetastasen auf als unter anderen Treibermutationen, was u. a. zu dem kürzeren Gesamtüberleben beiträgt (6, 7).</p> <p>Im fortgeschrittenen Stadium (Union for International Cancer Control [UICC] Stadien IIIB-IV) besteht für Patient*innen mit HER2-mutiertem</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NSCLC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, aufgrund des palliativen Krankheitsstadiums keine Chance auf eine Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Die wichtigsten Therapieziele in dieser rein palliativen Behandlungssituation sind ein hohes und schnelles Therapieansprechen, die Verzögerung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine gut verträgliche Therapie bei guter Symptomkontrolle und Aufrechterhaltung der Lebensqualität.</p> <p>Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet (AWG) standen bis zur Zulassung von T-DXd keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, sodass dieses äußerst kleine, aber spezifische Patientenkollektiv bisher nicht adäquat versorgt werden konnte. Der hohe therapeutische Bedarf im AWG ergibt sich jedoch nicht nur aus den generell fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, sondern insbesondere auch dadurch, dass die zum Einsatz kommenden, nicht-zielgerichteten Therapieoptionen die Überlebensraten nicht wesentlich verbessern können, nur unzureichende Ansprechraten bei HER2-mutierten Tumoren zeigen oder nach einem Ansprechen dennoch eine schnelle Krankheitsprogression beobachtet werden kann (8-13). Bisher untersuchte HER2-zielgerichtete Behandlungen, wie Trastuzumab emtansin, Pyrotinib, Poziotinib oder Afatinib führten auf Basis ihrer Studienergebnisse zu keiner Zulassung (14-17).</p> <p>Daraus lässt sich ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen zielgerichteten Therapie ableiten, die bei einem hohen</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieansprechen die Krankheitsprogression hinauszögern, das Gesamtüberleben verlängern, sowie die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten kann. Die Zulassung von T-DXd entspricht daher einem therapeutischen Durchbruch im AWG.</p> <p>T-DXd ist die einzige zugelassene und wirksame zielgerichtete Therapieoption für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC. Damit leistet T-DXd einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs der Patient*innen im AWG. Der Stellenwert der Therapie wird dadurch unterstrichen, dass T-DXd bereits vor Zulassung Einzug in die deutsche Onkopedia-Leitlinie sowie in internationale Leitlinien, wie beispielsweise National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) oder American Society of Clinical Oncology (ASCO) gefunden hat (18-21).</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo sind folglich die Ergebnisse der Zulassungsbegründenden Studie DESTINY-Lung02 für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen und die wesentlichen Ergebnisse werden im Folgenden nochmals dargestellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.12f	<p><u>Stellungnahme zur vorliegenden Evidenz</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p><i>„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. [...] 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></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daiichi Sankyo folgt dieser Einschätzung nicht und betont im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme erneut den beträchtlichen Stellenwert von T-DXd im vorliegenden AWG. Unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und der äußerst limitierten Therapieoptionen sind die Ergebnisse der Studie DESTINY-Lung02 aus Sicht von Daiichi Sankyo für die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd heranzuziehen.</p> <p>Die positiven Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd konnten im Rahmen der multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten klinischen Phase II-Studie DESTINY-Lung02 nachgewiesen werden.</p> <p>In der Studie DESTINY-Lung02 konnte die Behandlung mit T-DXd bei einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv im palliativen Therapiesetting mit schlechter Krankheitsprognose klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile erzielen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein klinisch relevantes medianes Gesamtüberleben von 19,5 Monaten im Vergleich zu bisher 10,0 Monaten unter bisherigen, nicht zielgerichteten Therapieoptionen 	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab deruxitecan wie folgt bewertet:</p> <p>e) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>f) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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</u></p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • eine 1-Jahres-Überlebensrate von 67,0% sowie eine nachgewiesene Wirksamkeit bei Vorliegen von Hirnmetastasen mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,9 Monaten; • ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 9,9 Monaten und damit einhergehend eine relevante Hinauszögerung einer nachfolgenden unspezifischen Therapie; Bisher lag das mediane PFS für Patient*innen im AWG zwischen 2,8 und 6,9 Monaten. • ein bisher noch nie erreichtes, hohes Therapieansprechen bei 49 % der Patient*innen (bisher verfügbare, nicht HER2-gerichtete Behandlungsoptionen erreichen objektive Ansprechraten von 0–36,0 %), welches mit einer medianen Dauer von 16,8 Monaten als langanhaltend charakterisiert werden kann sowie mit einem Therapieansprechen von 1,8 Monaten eine schnelle Wirksamkeit bereits nach dem ersten Behandlungszyklus aufweist; • eine Stabilisierung der Symptomatik sowie ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand unterschiedlicher validierter Fragebögen; • eine hochwirksame Therapie mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, welche im klinischen Alltag etabliert ist. Dies 	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>e) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>und</p> <p>f) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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</u></p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigen die Erfahrungen aus der Anwendung bei Brust- und Magenkrebs (22).</p> <p>Basierend auf diesen Ergebnissen wurde T-DXd als das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in der Europäischen Union für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen, dabei als einzige zugelassene und wirksame zielgerichtete Therapieoption für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und der äußerst limitierten Therapieoptionen sind die Ergebnisse der Studie DESTINY-Lung02 aus Sicht von Daiichi Sankyo für die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd heranzuziehen. Es ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie für T-DXd durch die bisher noch nie in diesem Patientenkollektiv erreichte mediane Überlebensdauer, das rasche und hohe Therapieansprechen, die Stabilisierung der Symptomatik/Lebensqualität und des Gesundheitszustandes bei einem verträglichen Sicherheitsprofil auf Basis des bewertungsrelevanten Studienarms ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Zusatznutzens die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02 heran.</p> <p><u>Beschreibung der Studie DESTINY-Lung02</u></p> <p>Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine noch laufende, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen von Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg, einmal alle drei Wochen) bei Erwachsenen mit einem metastasierten HER2-mutierten NSCLC untersucht. Die Studie wird an 47 Zentren in Nordamerika, Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Studienbeginn war der 19. März 2021.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit pathologisch dokumentiertem metastasierten NSCLC mit einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten bereits eine vorangegangene platinhaltige Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben und dürfen keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sein.</p> <p>In die Destiny-Lung02 Studie wurden 152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg (N = 50) oder 5,4 mg/kg (N = 102) randomisiert zugeteilt</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie werden u.a. das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Sicherheitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte erhoben.</p> <p>Aus dieser Studie zieht der pharmazeutischen Unternehmer zur Aussage zum Zusatznutzen den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) heran. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie Destiny-Lung02 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, ist somit nicht belegt.</p> <p>Fazit:</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie Destiny-Lung02 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, nicht belegt

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWG	Anwendungsgebiet
ERBB2	Erb b2 receptor tyrosine kinase 2
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PFS	Progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
UICC	Union for International Cancer Control

Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Enhertu: Fachinformation [online]. Stand: 01.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 18.03.2024]. 2024.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC). IQWiG-Berichte – Nr. 1727 [online]. Stand: 23.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7261/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-deruxtecan_D-990.pdf [Zugriff: 06.03.2024]. 2024.
3. Frost, N., Griesinger, F., Hoffmann, H., Länger, F., Nestle, U. et al. Lung Cancer in Germany. *J. Thorac. Oncol.* 2022; 17(6): 742-750.
4. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426.
5. Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., Cortot, A. B., Barlesi, F. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31(16): 1997-2003.
6. Pillai, R. N., Behera, M., Berry, L. D., Rossi, M. R., Kris, M. G. et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2017; 123(21): 4099-4105.
7. Arcila, M. E., Chaft, J. E., Nafa, K., Roy-Chowdhuri, S., Lau, C. et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4910-4918.
8. Wang, Y., Zhang, S., Wu, F., Zhao, J., Li, X. et al. Outcomes of Pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 326.
9. Vathiotis, I. A., Charpidou, A., Gavrielatou, N., Syrigos, K. N. HER2 Aberrations in Non-Small Cell Lung Cancer: From Pathophysiology to Targeted Therapy. *Pharmaceuticals* 2021; 14(12): 1-16.
10. Saalfeld, F. C., Wenzel, C., Christopoulos, P., Merkelbach-Bruse, S., Reissig, T. M. et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 16(11): 1952-1958.
11. Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A. B. et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann. Oncol.* 2019; 30(8): 1321-1328.
12. Fan, Y., Chen, J., Zhou, C., Wang, H., Shu, Y. et al. Afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations, previously treated with chemotherapy: A phase II trial. *Lung Cancer* 2020; 147: 209-213.

13. Riudavets, M., Sullivan, I., Abdayem, P., Planchard, D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open* 2021; 6(5): 100260.
14. Iwama, E., Zenke, Y., Sugawara, S., Daga, H., Morise, M. et al. Trastuzumab emtansine for patients with non-small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon-20 insertion mutations. *Eur. J. Cancer* 2022; 162: 99-106.
15. Gao, G., Li, X., Wang, Q., Zhang, Y., Chen, J. et al. Single-arm, phase II study of pyrotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with HER2 exon 20 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 9089-9089.
16. Dziadziuszko, R., Smit, E. F., Dafni, U., Wolf, J., Wasąg, B. et al. Afatinib in NSCLC With HER2 Mutations: Results of the Prospective, Open-Label Phase II NICHE Trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14(6): 1086-1094.
17. Le, X., Cornelissen, R., Garassino, M., Clarke, J. M., Tchekmedyan, N. et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(7): 710-718.
18. Griesinger, F., Absenger, G., Eberhardt, W., Eichhorn, M., Früh, M. et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 11.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.
19. Riely, G. J., Wood, D. E., Ettinger, D. S., Aisner, D. L., Akerley, W. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2024 – March 12, 2024 [online]. Stand: 12.03.2024. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450> [Zugriff: 18.03.2024]. 2024.
20. Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U. et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2023; 34(4): 339-357.
21. Singh, N., Temin, S., Baker, S., Blanchard, E., Brahmer, J. R. et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(28): 3310-3322.
22. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Modul 4A. Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen [online]. Stand: 15.11.2023 URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7259/2023_11_15_Modul4A_Trastuzumab_deruxtecan.pdf [Zugriff: 06.03.2024]. 2023.

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	18. März 2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), Vorgangsnummer 2023-12-01-D-990
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecán [Vorgangsnummer D-990] im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer, NSCLC) (1).</p> <p>Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (2).</p> <p>Das Anwendungsgebiet wird für die Nutzenbewertung je nach Vortherapien in zwei Teilpopulationen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Teilpopulation a</u>: Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, <i>nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</i>• <u>Teilpopulation b</u>: Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, <i>nach vorheriger Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen</i>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie</i></p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Teilpopulation b (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)</p> <p>Für die Teilpopulation b hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zVT wie folgt festgelegt (3):</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Docetaxel oder</i>• <i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie) oder</i>• <i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder</i>• <i>Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder</i>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• <i>Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind)</i> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG legt diese zVT-Festlegung zugrunde (1). Diese Festlegung der zVT war dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiererstellung/-einreichung offensichtlich nicht bekannt, denn er stellt im Nutzendossier die zVT basierend auf einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 21. Juli 2023 dar (4):</p> <p><i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</i></p> <p>AbbVie begrüßt grundsätzlich die Änderung der zVT zur „oder“-Verknüpfung aus grundsätzlich gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen. Dies entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen – so geht beispielsweise aus der S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ hervor, dass Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib, Docetaxel + Ramucirumab und Pemetrexed nach Immunchemotherapie gleichermaßen als Therapieoptionen angeboten werden sollten (5). Dabei kommt gemäß der Zulassung Pemetrexed nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie und Nintedanib nur bei Adenokarzinomen infrage, was der G-BA in der zVT-Festsetzung entsprechend spezifiziert.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus den Leitlinien geht derweil keine gleichrangige Empfehlung für Vinorelbin hervor. Dies zeigt auch die zVT-Synopse des G-BA, die keinen Beleg dafür enthält, in der vorliegenden Therapiesituation Vinorelbin einzusetzen (6). In der Zweitlinien-Monotherapie gilt Docetaxel als effektiver als Vinorelbin (7): In einer Phase-III-Studie, die allerdings vor Einführung der Immuntherapien durchgeführt wurde, konnte ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Vinorelbin sowie Ifosfamid im progressionsfreien Überleben gezeigt werden (8).</p> <p>In der neuen zVT-Festsetzung des G-BA wird dem Umstand Rechnung getragen, dass Vinorelbin in der vorliegenden Therapiesituation nur nachrangig infrage kommt (Zusatz: „nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind“). Daraus geht indes auch hervor, dass Vinorelbin in der vorliegenden Therapiesituation keine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie wie die anderen genannten Therapieoptionen darstellt – insbesondere im Kontrast zu Docetaxel und Docetaxel + Ramucirumab, die unabhängig von der Histologie für die <i>gesamte</i> Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien sind.</p> <p>Abkürzungen: ERBB2: Erb b2 receptor tyrosine kinase 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH & Co. KG: Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small-cell lung cancer); PD-1: Programmed death 1; PD-L1: Programmed death ligand 1; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--		

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. Stand: 23.02.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7261/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-deruxtecan_D-990.pdf. [Zugriffsdatum: 05.03.2024].
2. Daiichi-Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de/suche/fi/023770. [Zugriffsdatum: 05.03.2024].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt): Zweckmäßige Vergleichstherapie. Stand: November 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1017/#zweckmaessige-vergleichstherapie>. [Zugriffsdatum: 05.03.2024].
4. Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Modul 3A. Stand: 15.11.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7258/2023_11_15_Modul3A_Trastuzumab_deruxtecan.pdf. [Zugriffsdatum: 05.03.2024].
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.2, Stand Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020/007OL 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf. [Zugriffsdatum: 07.03.2024].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2023-B-273-z Trastuzumab deruxtecan. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7263/2023-12-01_Informationen-zVT_Trastuzumab-deruxtecan_D-990.pdf. [Zugriffsdatum: 07.03.2024].
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 07.03.2024].
8. Fossella FV, DeVore R, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62.

5.5 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20. März 2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan – Enhertu® (2023-12-01-D-990)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (Europäische Kommission, 2024b).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer Ingelheim genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</p> <p>lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (Europäische Kommission, 2024a)</p> <p>sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <p>in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Kommission, 2024c)</p> <p>erhalten.</p> <p>Boehringer Ingelheim nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Trastuzumab-Deruxtecan.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer Ingelheim unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Boehringer Ingelheim begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für Boehringer Ingelheim stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage,</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2024a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Kommission. (2024b). Enhertu - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische Kommission. (2024c). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). IQWiG-Berichte - Nr. 1727 Enhertu (NSCLC). Retrieved March 20, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7261/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-deruxtecan_D-990.pdf

5.6 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.03.2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU verdeutlicht, dass sich Patient:innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC und erfolgter Vorbehandlung in einer palliativen Behandlungssituation befinden und demnach eine Heilung in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich ist. Zudem stehen für Patient:innen mit HER2-mutiertem NSCLC bisher keine spezifischen Therapien zur Verfügung.</p> <p>Aus Sicht von MSD ist es demnach sehr zu begrüßen, dass für Patient:innen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet neue zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs dieser Zielpopulation ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung auf Basis von Biomarker-Stratifizierung höchst relevant.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trastuzumab deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA in zwei Patient:innengruppen: (A) nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie und (B) 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. In beiden Patient:innengruppen werden mehrere alternative Therapieoptionen vorgegeben. Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Studie wird vom Institut als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	22. März 2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 01.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) mit der Vorgangsnummer 2023-12-01-D-990.</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">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. <p>AstraZeneca vertreibt T-DXd in Deutschland gemeinsam mit Daiichi Sankyo und ist aus diesem Grund von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd betroffen.</p> <p>Die DESTINY-Lung02 stellt die bestverfügbare Evidenz für Patient:innen mit HER2-mutiertem NSCLC dar</p> <p>In Deutschland haben lediglich 1% der Patient:innen mit fortgeschrittenen NSCLC eine aktivierende HER2-Mutation, wodurch die Zielpopulation von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr klar abgrenzbar ist und nur wenige Patient:innen umfasst [1]. Je kleiner eine Patientengruppe ist, desto erschwerter ist die Rekrutierung einer</p>	

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>randomisierten vergleichenden Studie (RCT). Auch wenn RCT für den Regelfall als Goldstandard gelten, ist ihre Durchführung nicht in allen Situationen sinnvoll möglich oder ethisch vertretbar. Aus diesem Grund werden alternative Möglichkeiten für Studien entwickelt und angewandt – so z.B. einarmige Studien ohne Kontrollarm oder mit historischen Kontrollgruppen. Der G-BA berücksichtigt zum Nachweis eines Zusatznutzens zwar vorrangig RCT (Evidenzstufe IB), beschreibt allerdings in seiner Verfahrensordnung folgende Ausnahme: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen“ [2]. Aufgrund der sehr kleinen Population des HER2-mutierten NSCLC erscheint es unangemessen eine Studie höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Die multizentrische, randomisierte klinische Phase II-Studie DESTINY-Lung02 sollte daher als bestverfügbare Evidenz vom G-BA herangezogen werden. Auch die EMA berücksichtigt bei ihren Empfehlungen für Arzneimittelzulassungen die bestverfügbare Evidenz. Einarmige Studien ohne Kontrollarm werden situativ, nach einzelfallgerechter Abwägung einbezogen und können in bestimmten Situationen akzeptabel für Arzneimittelzulassungen sein [3]. Die Zulassung von T-DXd beim HER2-mutierten NSCLC erfolgte entsprechend auf Basis der bestverfügbaren Evidenz, der Phase II-Studie DESTINY-Lung02.</p> <p>Die positiven Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd beim HER2-mutierten NSCLC konnten im Rahmen der DESTINY-Lung02 eindrücklich nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes betrug das mediane Gesamtüberleben für die Patient*innen 19,5 Monate (95 %-KI [13,6; n. e.]). Im Vergleich: Mit den bisher in der Zweitlinie zugelassenen, nicht HER2-gerichteten</p>	

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsoptionen lag das mediane Gesamtüberleben der Patient*innen im AWG lediglich bei 10,0 Monaten [4, 5]. Unter T-DXd ist eine Stabilisierung der Symptomatik sowie ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen. Das Sicherheitsprofil von T-DXd ist zudem gut handhabbar und aufgrund der bereits zugelassenen Indikationen in anderen Tumorentitäten bereits im klinischen Alltag bekannt. Beim HER2-mutierten NSCLC zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.</p> <p>AstraZeneca stimmt bezüglich der Nutzenbewertung von T-DXd zum HER2-mutierten NSCLC nicht mit dem IQWiG überein. Dies wird im Folgenden in dieser Stellungnahme adressiert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.12f	<p><u>IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>Laut Einschätzung des IQWiG ist die vorliegende Evidenz nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus: „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.“ [6].</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Daiichi Sankyo zieht als bestverfügbare Evidenz die zulassungsbegründende Studie DESTINY-Lung02 zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Aus Sicht von AstraZeneca sind - insbesondere aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs der vorliegenden gut abgrenzbaren, sehr kleinen Patientenpopulation - die Ergebnisse der Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 auf Basis der bestverfügbaren Evidenz bei der Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u></p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zulassungsbegründende Studie DESTINY-Lung02 stellt die bestverfügbare Evidenz im HER2-mutierten NSCLC dar und ist somit für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Es ist ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für T-DXd abzuleiten.</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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</u></p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Trastuzumab deruxtecán gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzens die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02 heran.</p> <p><u>Beschreibung der Studie DESTINY-Lung02</u></p> <p>Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine noch laufende, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen von Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg, einmal alle drei Wochen) bei Erwachsenen mit einem metastasierten HER2-mutierten NSCLC untersucht. Die Studie wird an 47 Zentren in Nordamerika, Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Studienbeginn war der 19. März 2021.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit pathologisch dokumentiertem metastasierten NSCLC mit einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten bereits eine vorangegangene platinhaltige Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben und dürfen keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sein.</p> <p>In die Destiny-Lung02 Studie wurden 152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg (N = 50) oder 5,4 mg/kg (N = 102) randomisiert zugeteilt</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie werden u.a. das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Sicherheitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte erhoben.</p> <p>Aus dieser Studie zieht der pharmazeutischen Unternehmer zur Aussage zum Zusatznutzen den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) heran. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie Destiny-Lung02 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, ist somit nicht belegt.</p> <p>Fazit:</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie Destiny-Lung02 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Frost, N., Griesinger, F., Hoffmann, H., Länger, F., Nestle, U. et al. Lung Cancer in Germany. *J. Thorac. Oncol.* 2022; 17(6): 742-750.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [Zugriff am: 14.03.2024].
3. European Medicines Agency (EMA). 2023. Reflection paper on establishing efficacy based on single arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/single-arm-trials-pivotal-evidence-authorisation-medicines-eu> [Zugriff am: 14.03.2024].
4. Saalfeld, F. C., Wenzel, C., Christopoulos, P., Merkelbach-Bruse, S., Reissig, T. M. et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 16(11): 1952-1958.
5. Fan, Y., Chen, J., Zhou, C., Wang, H., Shu, Y. et al. Afatinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer harboring HER2 mutations, previously treated with chemotherapy: A phase II trial. *Lung Cancer* 2020; 147: 209-213.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Trastuzumab-Deruxtecan (NSCLC). IQWiG-Berichte – Nr. 1727 [online]. Stand: 23.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7261/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-deruxtecan_D-990.pdf [Zugriff: 14.03.2024]

5.9 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	13. März 2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan/Enhertu
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das fortgeschrittene HER2-mutierte nicht kleinzellige Lungenkarzinom ist eine seltene aggressive Krankheitsform mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten. Die Möglichkeit des Einsatzes einer zielgerichteten Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) erweitert das Behandlungsspektrum dieser Patientengruppe mit ungedecktem medizinischem Bedarf.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.10 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	28. März 2024
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses weitere Verfahren zum Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan in der gezielten Anti-HER2-gerichteten Therapie betrifft Patientinnen und Patienten (Pat.) 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. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vorherige Chemotherapie ohne Immuntherapie</td> <td>- Docetaxel - Pemetrexed - Nivolumab - Pembrolizumab - Atezolizumab - Docetaxel + Nintedanib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Vorherige Chemotherapie mit Immuntherapie</td> <td>- Docetaxel - Docetaxel + Nintedanib - Docetaxel + Ramucirumab - Pemetrexed - Vinorelbin</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Vorherige Chemotherapie ohne Immuntherapie	- Docetaxel - Pemetrexed - Nivolumab - Pembrolizumab - Atezolizumab - Docetaxel + Nintedanib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Vorherige Chemotherapie mit Immuntherapie	- Docetaxel - Docetaxel + Nintedanib - Docetaxel + Ramucirumab - Pemetrexed - Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																								
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																							
Vorherige Chemotherapie ohne Immuntherapie	- Docetaxel - Pemetrexed - Nivolumab - Pembrolizumab - Atezolizumab - Docetaxel + Nintedanib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																							
Vorherige Chemotherapie mit Immuntherapie	- Docetaxel - Docetaxel + Nintedanib - Docetaxel + Ramucirumab - Pemetrexed - Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																							

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das HER2mut NSCLC ist eine seltene Indikation. Es tritt häufiger bei Frauen, Nichtraucherstatus und im jüngeren Lebensalter auf. Die Rate von cerebralen Metastasen ist erhöht.• Basis dieser frühen Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist DESTINY Lung02, eine Studie mit 152 Pat. und Randomisierung zwischen zwei verschiedenen Dosierungen des Wirkstoffs. Hintergrund der Evaluation einer niedrigeren Dosierung von 5,4 mg/kg KG war die hohe Rate interstitieller Lungenerkrankungen in der früheren Studie DESTINY Lung01.• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Formal ist auch Docetaxel + Ramucirumab für die erste Teilpopulation zugelassen.• T-DXd 5,4 mg/kg KG führte zu einer Ansprechrate von 49%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,5 Monaten. Im indirekten Vergleich sind die Ergebnisse den Daten aus dem deutschen nNGM-Register zur Immun- oder Immunchemotherapie überlegen.• Die Rate interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) wurde durch die niedrigere Dosierung signifikant reduziert (12,9% vs 28,0%) und die ILD-assoziierte Mortalität gesenkt.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).• T-DXd wird als Monotherapie eingesetzt. <p>In dieser seltenen Entität von Pat. mit HER2mut NSCLC ist Trastuzumab Deruxtecan eine wirksame und in der jetzt zugelassenen Dosierung ausreichend gut verträgliche Therapie. Es ist die einzige, molekular gezielte Therapieoption für diese Patientengruppe. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels direkt vergleichender Daten nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine biologisch sehr heterogene Erkrankung. Mehr als 50% der Pat. werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatierten Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>HER2 (Humaner Epidermaler Rezeptor 2) ist bei 2-4% der NSCLC mutiert und bei 30% überexprimiert. Zugrunde liegen genetische Aberrationen wie Mutationen und Amplifikationen, oder eine Überexpression des Proteins. Sie werden gehäuft bei Frauen, Nicht-Rauchern und jüngeren Pat. nachgewiesen, und haben ein höheres Risiko für das Auftreten cerebraler Metastasen [3-6]. Vor der Verfügbarkeit neuerer Therapien war die Prognose ungünstig. Retrospektive Daten deuten auf die Wirksamkeit einer Immunchemotherapie in diesem Patientenkollektiv hin [7]. Studien mit TKI wie Osimertinib oder Afatinib haben nicht zu Zulassungen geführt [8].</p> <p>Die Strategien zur gezielten Anti-HER2-Therapie wurden beim Mammakarzinom entwickelt. Sie begannen mit Antikörper-basierte Optionen wie der Monotherapie mit Trastuzumab, der Kombination von Chemotherapie mit Trastuzumab, der doppelten Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab sowie dem Einsatz der Antikörperkonjugate Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab Deruxtecan.</p> <p>Ein alternativer Wirkmechanismus ist die gezielte Blockade der HER2-Signalübertragungswege mit TKI wie Lapatinib, Neratinib und Tucatinib – alle zugelassen in Mono- oder Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom.</p> <p>T-DXd gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Die Spezifität dieser Substanzklasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. T-DXd besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und dem zytotoxischen Wirkstoff Deruxtecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor. Die Daten aus der ersten Phase-II-Studie zu T-DXd beim HER2mut NSCLC hatten nicht zur Zulassung geführt [9]. Daten aus der</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>aktuellen Zulassungsstudie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2mut NSCLC und mindestens einer Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem HER2mut NSCLC nach systemischer Vortherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜLZ⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DESTINY Lung02 [10], Dossier</td> <td>fortgeschritten, ≥ 1 systemische Vortherapie</td> <td>-</td> <td>Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG</td> <td>102</td> <td>49,0⁵</td> <td>9,9</td> <td>19,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für neue Therapie;</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan wurde im August 2022 in dieser Indikation von der FDA, im Oktober 2023 für die EU zugelassen.</p>		Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴	DESTINY Lung02 [10], Dossier	fortgeschritten, ≥ 1 systemische Vortherapie	-	Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG	102	49,0 ⁵	9,9	19,5		
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴												
DESTINY Lung02 [10], Dossier	fortgeschritten, ≥ 1 systemische Vortherapie	-	Trastuzumab Deruxtecan 5,4 mg/kg KG	102	49,0 ⁵	9,9	19,5												

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings ist auch Docetaxel + Ramucirumab für die erste Subpopulation zugelassen. Es müsste formal ergänzt werden, auch wenn die Empfehlungen der Fachgesellschaften die Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Behandlungssituation präferieren.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, S. 3 f.:</p> <p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>e) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Nivolumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, Tumor Proportion Score (TPS) \geq 1 %) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Atezolizumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</p> <p>f) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Patienten mit Adenokarzinom-Histologie)</p> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pemetrexed (außer für Patientinnen und Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind) <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 8. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>9. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fortgeschrittenen NSCLC die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin; Afatinib, Erlotinib, Nintedanib; Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.</p> <p>Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.</p> <p>Neben Trastuzumab deruxtecan gibt es bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapien, die laut Zulassung explizit bei Erwachsenen mit aktivierender HER2(ERBB2)-Mutation angewandt werden.</p> <p>zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Für das vorbehandelte fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Afatinib, Atezolizumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, und Ramucirumab vor.</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine schriftlichen Äußerungen vor.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen wird, dass für die Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab deruxtecan keine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.</p> <p>Es ist festzustellen, dass es für die Behandlung des NSCLC in Bezug auf die HER2-Mutation bislang keine zugelassenen Arzneimitteltherapien oder andere diesbezüglich spezifische</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsoptionen gibt, für die höherwertige Evidenz vorliegt. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patientinnen und Patienten, die eine HER2-Mutation aufweisen, derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit unbekannter HER2-Mutation. Daher kommen für die vorliegende Behandlungssituation grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die unabhängig von einer HER2-Mutation angewandt werden.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb eine Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>In der Zweitlinienbehandlung wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zwischen a) Erwachsenen mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und b) Erwachsenen 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 (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde) als Vorbehandlung unterschieden.</p> <p><i>e) nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie</i></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie,</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den Immuncheckpointinhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.</p> <p>Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorhistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.</p> <p>Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit plattenepithelialer Tumorhistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Chemotherapie und mit nicht-plattenepithelialer Tumorhistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).</p> <p>Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angezeigt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.</p> <p>Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls zeigte sich in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Docetaxel,</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>f) nach vorheriger Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie</i></p> <p>Von der im vorliegenden Fall adressierten Therapiesituation können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-AntikörperTherapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1- Antikörper-Therapie sequentiell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Sowohl für die Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequentieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie in Betracht, insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorphistologie. Diesbezüglich werden Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib sowie Pemetrexed als Therapieoptionen genannt. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Leitlinien für eine Docetaxel-haltige</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapie wird Vinorelbin hierbei jedoch nur für Patientinnen und Patienten als angezeigt angesehen, die für Docetaxel nicht geeignet sind. Aufgrund der jeweiligen Zulassungen ist Pemetrexed wiederum nicht bei überwiegend plattenepithelialer Histologie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt.</p> <p>Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz nicht hervor.</p> <p>Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).</p> <p>Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016).</p> <p>Insgesamt werden vom G-BA Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Pemetrexed und Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-II-Studie DESTINY Lung02. Hier wurden Pat. im Verhältnis 2:1 für eine T-DXd-Dosierung von 5,4 mg/kg KG oder 6,4 mg/kg KG i. Inhalt des Dossiers sind die Daten aus dem Studienarm mit der jetzt zugelassenen Dosierung von 5,4 mg/kg KG.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 9 ff.:</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan wie folgt bewertet:</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Der finale Datenschnitt erfolgte am 23. Dezember 2022. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p>	<p>c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u> und d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens die randomisierte, nicht-kontrollierte Dosisfindungsstudie DESTINY-Lung02 heran.</p> <p><u>Beschreibung der Studie DESTINY-Lung02</u></p> <p>Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine noch laufende, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen von Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg, einmal alle drei Wochen) bei Erwachsenen mit einem metastasierten HER2-mutierten NSCLC untersucht. Die Studie wird an 47 Zentren in Nordamerika, Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Studienbeginn war der 19. März 2021.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit pathologisch dokumentiertem metastasierten NSCLC mit</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten bereits eine vorangegangene platinhaltige Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben und dürfen keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sein.</p> <p>In die Destiny-Lung02 Studie wurden 152 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg (N = 50) oder 5,4 mg/kg (N = 102) randomisiert zugeteilt</p> <p>In der Studie werden u.a. das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Sicherheitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte erhoben.</p> <p>Aus dieser Studie zieht der pharmazeutischen Unternehmer zur Aussage zum Zusatznutzen den Studienarm zur Dosierung gemäß Fachinformation (5,4 mg/kg Körpergewicht) heran. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie Destiny-Lung02 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, ist somit nicht belegt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan liegen die Ergebnisse</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der einarmigen Studie Destiny-Lung02 vor. Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan 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, nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 19,5 Monaten. Die Kaplan-Meyer-Analyse zeigt einen kontinuierlichen, langsamen Abfall der Überlebenskurve. Ein Plateau ist nicht erkennbar.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 9,5 Monaten.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Ansprechrate</p> <p>Die Gesamtansprechrate war primärer Endpunkt von DESTINY Lung02. Sie betrug 49% und ist im letzten Datenschnitt höher als in den früheren Analysen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 4,2 Monaten.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden mittels der visuellen Analogskala EQ-5D-5L und des EORTC QLQ-C30 erfasst. Aufgrund des Studiendesigns sind nur Veränderung gegenüber dem individuellen Basiswert möglich.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lag in DESTINY-Lung02 bei 53%. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse []</i></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																					
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																						
	<p>TABLE 3. Most Common (≥20% of patients) Treatment-Emergent Adverse Events in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Mutant Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With T-DXd</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Preferred Term</th> <th colspan="2">T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101),^a No. (%)</th> <th colspan="2">T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50),^a No. (%)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥ 3</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥ 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nausea</td> <td>68 (67.3)</td> <td>4 (4.0)</td> <td>41 (82.0)</td> <td>3 (6.0)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia^b</td> <td>43 (42.6)</td> <td>19 (18.8)</td> <td>28 (56.0)</td> <td>18 (36.0)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue^b</td> <td>45 (44.6)</td> <td>8 (7.9)</td> <td>25 (50.0)</td> <td>5 (10.0)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>40 (39.6)</td> <td>2 (2.0)</td> <td>25 (50.0)</td> <td>2 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>Anemia^b</td> <td>37 (36.6)</td> <td>11 (10.9)</td> <td>26 (52.0)</td> <td>8 (16.0)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>32 (31.7)</td> <td>3 (3.0)</td> <td>22 (44.0)</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>37 (36.6)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>16 (32.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia^b</td> <td>29 (28.7)</td> <td>5 (5.0)</td> <td>17 (34.0)</td> <td>8 (16.0)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia^b</td> <td>28 (27.7)</td> <td>6 (5.9)</td> <td>14 (28.0)</td> <td>5 (10.0)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>23 (22.8)</td> <td>1 (1.0)</td> <td>18 (36.0)</td> <td>2 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>22 (21.8)</td> <td>0</td> <td>17 (34.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Transaminases increased^b</td> <td>22 (21.8)</td> <td>3 (3.0)</td> <td>10 (20.0)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>NOTE. Data for adjudicated drug-related interstitial lung disease are presented separately. Abbreviation: T-DXd, trastuzumab deruxtecan. ^aThe safety analysis set includes all randomly assigned patients who received ≥1 dose of study drug. ^bGrouped terms include neutropenia (neutrophil count decreased, neutropenia), fatigue (fatigue, asthenia, malaise, lethargy), anemia (hemoglobin decreased, RBC decreased, anemia, hematocrit decreased), leukopenia (WBC decreased, leukopenia), thrombocytopenia (platelet count decreased, thrombocytopenia), and transaminases increased (transaminases increased, AST increased, ALT increased, gamma-glutamyl transferase increased, liver function test abnormal, hepatic function test abnormal, liver function test increased, hypertransaminasemia).</p> <p>Die häufigsten, schweren UE waren Neutropenie und Anämie. Von besonderem Interesse bei T-DXd sind interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und linksventrikuläre Dysfunktion. Bei 13 Pat. (12,9 %) trat eine</p>	Preferred Term	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101), ^a No. (%)		T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50), ^a No. (%)		Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Nausea	68 (67.3)	4 (4.0)	41 (82.0)	3 (6.0)	Neutropenia ^b	43 (42.6)	19 (18.8)	28 (56.0)	18 (36.0)	Fatigue ^b	45 (44.6)	8 (7.9)	25 (50.0)	5 (10.0)	Decreased appetite	40 (39.6)	2 (2.0)	25 (50.0)	2 (4.0)	Anemia ^b	37 (36.6)	11 (10.9)	26 (52.0)	8 (16.0)	Vomiting	32 (31.7)	3 (3.0)	22 (44.0)	1 (2.0)	Constipation	37 (36.6)	1 (1.0)	16 (32.0)	0	Leukopenia ^b	29 (28.7)	5 (5.0)	17 (34.0)	8 (16.0)	Thrombocytopenia ^b	28 (27.7)	6 (5.9)	14 (28.0)	5 (10.0)	Diarrhea	23 (22.8)	1 (1.0)	18 (36.0)	2 (4.0)	Alopecia	22 (21.8)	0	17 (34.0)	0	Transaminases increased ^b	22 (21.8)	3 (3.0)	10 (20.0)	0	
Preferred Term	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101), ^a No. (%)		T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50), ^a No. (%)																																																																				
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3																																																																			
Nausea	68 (67.3)	4 (4.0)	41 (82.0)	3 (6.0)																																																																			
Neutropenia ^b	43 (42.6)	19 (18.8)	28 (56.0)	18 (36.0)																																																																			
Fatigue ^b	45 (44.6)	8 (7.9)	25 (50.0)	5 (10.0)																																																																			
Decreased appetite	40 (39.6)	2 (2.0)	25 (50.0)	2 (4.0)																																																																			
Anemia ^b	37 (36.6)	11 (10.9)	26 (52.0)	8 (16.0)																																																																			
Vomiting	32 (31.7)	3 (3.0)	22 (44.0)	1 (2.0)																																																																			
Constipation	37 (36.6)	1 (1.0)	16 (32.0)	0																																																																			
Leukopenia ^b	29 (28.7)	5 (5.0)	17 (34.0)	8 (16.0)																																																																			
Thrombocytopenia ^b	28 (27.7)	6 (5.9)	14 (28.0)	5 (10.0)																																																																			
Diarrhea	23 (22.8)	1 (1.0)	18 (36.0)	2 (4.0)																																																																			
Alopecia	22 (21.8)	0	17 (34.0)	0																																																																			
Transaminases increased ^b	22 (21.8)	3 (3.0)	10 (20.0)	0																																																																			

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, bei einem Pat. eine linksventrikuläre Dysfunktion (Grad < 3) auf.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 15%.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Kritisiert wird vor allem das Fehlen vergleichender Studiendaten. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Trastuzumab Deruxtecan: 3</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie, nicht in Kombination eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 24:</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</u></p> <p>- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>(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</u></p> <p>- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p>
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die erste Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von T-DXd wurde mit einer Dosierung von 6,4 mg/kg KG durchgeführt [9]. Sie führte bei 91, zum Teil vielfach vorbehandelten Pat. zu einer Ansprechrate von 55%, einem medianen PFÜ von 8,2 und einer medianen ÜLZ von 17,8 Monaten. Kritisch war eine hohe Rate interstitieller Lungenerkrankungen. In DESTINY Lung02 wurde eine niedrigere Dosierung von 5,4 mg/kg KG eingesetzt. Hierunter waren die Ergebnisse in Bezug auf Ansprechrate, PFÜ und ÜLZ vergleichbar, die mediane Überlebenszeit lag bei 19,5 Monaten. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 11 ff.:</p> <p>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab deruxtecán.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In DESTINY Lung01 wurde eine hohe Rate interstitieller Lungenerkrankungen beobachtet. Daraufhin wurde DESTINY Lung02 initiiert, mit einer Reduktion der Dosis von 6,4 auf 5,4mg/kg KG. Die höhere Dosis war wieder mit einer hohen Rate interstitieller Lungenerkrankungen in einer Höhe von 28% assoziiert, reduziert in der niedrigeren Dosierung auf 12,9%. Die interstitielle Lungenerkrankung bleibt eine besondere Nebenwirkung bei Einsatz dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugats und erfordert besondere Aufmerksamkeit in der Betreuung. Schulungsprogramme sind zwischenzeitlich implementiert.</p> <p><u>Kontrollarm - ZVT</u></p> <p>Weiterhin fehlen Daten randomisierter Studien zum Vergleich von T-DXd gegenüber anderen Therapieformen wie Chemo- oder Immuntherapie. Die Rekrutierung von etwa 250 Pat. in den beiden DESTINY Lung-Studien zeigte die Machbarkeit einer solchen Studie. Auf der Basis historischer Patientendaten mit unterschiedlichen Vortherapien ist eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecán ist eine wirksame und in der jetzt zugelassenen Dosierung ausreichend gut verträgliche Therapie bei Pat. mit HER2mut NSCLC.</p>	<p>Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wird folgend bestimmt (gekürzte Fassung):</p> <p>a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, nach vorheriger Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Immuntherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie verschiedene Chemotherapien.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Chemotherapien.</p> <p>Patientengruppe a) und Patientengruppe b)</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie DESTINY-Lung02 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms,020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dghoonkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al.: Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 31:1997–2003, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.6095](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6095)
4. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al.: Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res 18:4910–4918, 2012. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-0912](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0912)
5. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017;123:4099–4105, 2017. DOI: [10.1002/cncr.30869](https://doi.org/10.1002/cncr.30869)
6. Offin M, Feldman D, Ni A, et al.: Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer 125:4380–4387, 2019. DOI: [10.1002/cncr.32461](https://doi.org/10.1002/cncr.32461)
7. Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P et al.: Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. J Thorac Oncol 16:1952-1958, 2021. DOI:[10.1016/j.jtho.2021.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.025)
8. Metro G, Baglivo S, Moretti R et al.: Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. Oncol Ther 8:341-350, 2020. DOI:[10.1007/s40487-020-00121-5](https://doi.org/10.1007/s40487-020-00121-5)
9. Li BT, Smit EF, Goto Y et al.: DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 386:241-251, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2112431
10. 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 41:4852-4863, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.01361](https://doi.org/10.1200/JCO.23.01361)
11. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Trastuzumab deruxtecan

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 10.45 Uhr bis 11.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Fasan

Frau Fischer

Herr PD Dr. Hess

Herr Dr. Allignol

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Frau Menacher

Frau Reinhart

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Potzner

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Benzel

Herr Hering

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Klaus

Frau Frénoy

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Engelking

Frau Dr. Stammberger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Wißbrock

Herr Couybes-Tilz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dr. Pommer

Frau Dr. Prasad

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit der zweiten Anhörung für heute fort. Das ist Trastuzumab deruxtecan. Wir haben ein neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Februar 2024 sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben schriftliche Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences und von MSD Sharp & Dohme und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Fasan, Frau Fischer, Herr PD Dr. Hess und Herr Dr. Allignol, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für BeiGene Germany Frau Menacher und Frau Reinhart, für Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, für AbbVie Deutschland Frau Benzel und Herr Hering, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Klaus und Frau Frénoy, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Engelking und Frau Dr. Stammberger, für AstraZeneca Frau Wißbrock und Herr Couybes-Tilz, für Gilead Sciences Frau Dr. Pommer und Frau Dr. Prasad – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und dann machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU?

Frau Fischer (Daiichi Sankyo): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Fischer. Sie haben das Wort.

Frau Fischer (Daiichi Sankyo): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen. Gerne möchte ich Ihnen zu Beginn kurz unser Team vorstellen: Mit mir zusammen in einem Raum sind Dr. Annette Fasan, die als Market Access Managerin das Dossier verantwortet, weiterhin Herr Dr. Jürgen Hess, der das Dossier seitens der Medizin begleitet hat. Zusätzlich eingewählt ist Herr Dr. Arthur Allignol, der die Biostatistik vertritt. Mein Name ist Tina Fischer. Ich leite den Bereich Health Technology Assessment Onkologie bei Daiichi Sankyo.

Wir möchten heute mit Ihnen die Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, im Folgenden NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, diskutieren. Das NSCLC mit aktivierenden HER2-Mutationen stellt eine sehr seltene und prognostisch ungünstige Subgruppe des NSCLC dar. Ein besonders schwerwiegender Aspekt ist, dass die betroffenen Patienten außerdem einen weit höheren Anteil an Hirnmetastasen aufweisen als unter anderen Treibermutationen, was unter anderem in einem kürzeren Gesamtüberleben resultiert.

Die Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und erfolgter Vorbehandlung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Die wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen

Tumorthherapie sind, mittels einer verträglichen und zielgerichteten Behandlung ein hohes Therapieansprechen, das Hinauszögern der Krankheitsprogression und die Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erreichen – bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und ohne Verschlechterung der Lebensqualität.

Die medizinischen Fortschritte beim NSCLC der letzten Jahre beruhen primär auf der Entwicklung von zielgerichteten Therapien, deren bedeutsame Fortschritte die Therapielandschaft deutlich verändert haben. Allerdings profitieren Patienten mit HER2-mutiertem NSCLC nicht von den bisher verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen, da die HER2-Mutation nahezu nie gleichzeitig mit anderen Treiber Mutationen vorkommt. Die stattdessen zum Einsatz kommenden, nicht zielgerichteten Therapieoptionen können die Überlebensraten dieser Patienten nicht wesentlich verbessern, zeigen nur unzureichende Ansprechraten bei HER2-mutierten Tumoren bzw. es erfolgt nach einem Ansprechen dennoch eine schnelle Krankheitsprogression.

Die Zulassung von Trastuzumab deruxtecan entspricht daher einem therapeutischen Durchbruch im Anwendungsgebiet. Trastuzumab deruxtecan ist das erste Antikörper-Wirkstoffkonjugat, das in der Europäischen Union für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen ist und die einzige zugelassene wirksame zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC. Der Stellenwert der Therapie wird dadurch unterstrichen, dass Trastuzumab deruxtecan bereits vor der Zulassung Einzug in die deutsche Onkologia-Leitlinie sowie internationale Leitlinien gefunden hat. Die Zulassung von Trastuzumab deruxtecan im fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC erfolgte letztes Jahr im Oktober auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz der Zulassungsstudie DESTINY-Lung02.

Wir sehen einen bedeutsamen Stellenwert von Trastuzumab deruxtecan für betroffene Patienten. Unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und der sehr limitierten Therapieoptionen sind die Ergebnisse der Studie DESTINY-Lung02 aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Hervorzuheben ist das mediane Gesamtüberleben von 19,5 Monaten. Unter nicht zielgerichteten Therapieoptionen liegt die Überlebensdauer der betroffenen Patienten bei circa 10 Monaten. Das entspricht somit einer Verdopplung der Lebenszeit. Zudem bewirkt Trastuzumab deruxtecan eine bedeutsame Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber bisher verfügbaren Behandlungsoptionen.

Auch sehen wir ein deutlich verbessertes Tumoransprechen. Die Hälfte der Patienten spricht auf eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan an. Mit den bisherigen ungerichteten Therapien ist es maximal etwa ein Drittel. Das Sicherheitsprofil ist gut handhabbar und im klinischen Alltag etabliert. Der Gesundheitszustand und die Lebensqualität werden nicht negativ beeinflusst.

Ich darf zusammenfassen: Nach 20 Jahren an gescheiterten Versuchen gibt es nun mit der Zulassung von Trastuzumab deruxtecan erstmals einen Durchbruch für die gezielte Therapie des fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie DESTINY-Lung02 ergibt sich für Trastuzumab deruxtecan durch die bisher noch nie in diesem Patientenkollektiv erreichte mediane Überlebensdauer, das rasche und hohe Therapieansprechen, die Stabilisierung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes bei einem gut handhabbaren und etablierten Sicherheitsprofil ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Sie als pharmazeutischer Unternehmer. Wir haben es hier mit einem Anwendungsgebiet zu tun, in dem wir eine relativ große Patientenpopulation haben, die behandelt wird. Deshalb hat uns einigermaßen verwundert, dass für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Ihnen keine vergleichenden Daten vorgelegt werden. Wir wissen alle,

dass die Zulassung auf einer nicht kontrollierten Dosisfindungsstudie beruht, die Sie im Dossier vorgelegt haben. Vielleicht können Sie uns etwas vertieft darstellen, warum aus Ihrer Sicht vor dem Hintergrund der doch relativ großen Patientenpopulation mit dem fortgeschrittenen Lungenkrebs und dem Vorhandensein klinischer Register in dieser Indikation keinerlei Daten für wenigstens einen indirekten Vergleich vorgelegt werden konnten. Dazu hätten wir gerne etwas mehr Substanz gehabt und können uns nicht erklären, wieso wir nur die Dosisfindungsstudie gesehen haben. Wer macht das für den pU? – Frau Fasan, bitte.

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo): Wir haben mit der DESTINY-Lung02 nur einen zulassungs- und bewertungsrelevanten Studienarm. Deshalb ist die Durchführung eines methodisch korrekten indirekten Vergleichs leider nicht möglich gewesen. Deshalb haben wir hier auch keinen indirekten Vergleich durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das nehme ich so zur Kenntnis. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich wollte gerne noch einmal nachhaken, weil uns das auch sehr überrascht hat. Wir hatten zuletzt beim fortgeschrittenen Brustkrebs in der späten Therapielinie die Situation, dass die bedingte Zulassung erst auf einer einarmigen Studie beruht hat, Sie dann doch eine RCT durchgeführt und die Rekrutierung noch vor der Zulassung abgeschlossen haben. Hier in der Situation hatten wir in den beiden DESTINY-Lung-Studien ungefähr 250 Patientinnen und Patienten, die Sie rekrutiert haben. Auf der anderen Seite haben Sie kein Bemühen gezeigt, auch sonst Daten zur Vergleichstherapie zu identifizieren. Sie stellen in Ihrem Statement auf diese zehn Monate ab, die im Prinzip auf retrospektiven Daten von 34 Patientinnen und Patienten basieren. Das ist für einen Vergleich nicht adäquat. Ich finde es etwas wenig, zu sagen, wir haben nichts gefunden. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fasan, bitte.

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo): Dass wir es nicht versucht haben, habe ich nicht gesagt. Aber es ist so, dass wir es mit einem sehr kleinen Patientenkollektiv zu tun haben. Wir reden hier von einem Anteil von etwa einem Prozent des NSCLC, und wir befinden uns schon in der zweiten Linie und höher. Wir haben es auch nicht mit der Erstlinie zu tun. Wir sehen, dass in den zulassungs- und bewertungsrelevanten Studienarmen der DESTINY-Lung02 über mehr als eineinhalb Jahre nur 100 Patienten rekrutiert werden konnten, in die gesamte Studie nur 150 Patienten. Wenn man einmal hochrechnet, wie viel Zeit man bräuchte, um genug Patienten für eine RCT zu rekrutieren, wäre das eine sehr lange Zeit. Die DESTINY-Lung02 stellt in Absprache mit den Zulassungsbehörden für die Zulassung valide Evidenz dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Nink, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Nink: Ja, das müssen wir so hinnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich frage einmal die beiden Kliniker, Herrn Wörmann und Herrn Eberhardt: Wie sehen Sie den Wirkstoff in der Versorgung? Wie ordnen Sie seine Bedeutung ein? – Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet, dann Herr Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht mit dem Überblick anfangen. Es gibt bei dieser Indikation einige Besonderheiten. Eine Besonderheit ist, dass es hier um das HER2-mutierte, nicht kleinzellige Lungenkarzinom geht. Das ist anders als das, was wir bisher diskutiert haben. Beim Mammakarzinom haben wir am Anfang über HER2-Überexprimierer gesprochen, dann haben wir die Low-Exprimierer hineingenommen. Beim Magenkarzinom, das wir zuletzt diskutiert haben, waren auch die HER2-Überexprimierer drin. Also es ist eine andere Gruppe, die auch kleiner als die Exprimierer ist. Es gibt mehr HER2-Überexprimierer als HER2-Mutierte. Insofern ist es eine besondere Gruppe.

Spannend ist für uns, dass die Ansprechraten überall fast identisch sind. Magenkarzinome waren 42 Prozent, jetzt sind wir bei 49 Prozent. Beim Low-Exprimierer-Mammakarzinom waren wir bei über 50 Prozent. Offensichtlich gibt es eine Ähnlichkeit der Wirksamkeit. Für

uns ist auch spannend, dass die HER2-positiven – in diesem Fall die mutierten – Karzinome leider zu Hirnmetastasen neigen. Das war die schreckliche Erfahrung beim Mammakarzinom, als wir auf einmal gemerkt haben, dass eine relativ hohe Prozentzahl von Patienten mit Mammakarzinom Hirnmetastasen entwickelt, was wir vorher kaum gekannt haben. Das ist ein Muster, das wir auch haben.

Das ist alles keine Entschuldigung für das Design, nur um es noch einmal einzuordnen. Es ist eine interessante Gruppe. Eine Besonderheit dieses Verfahrens: Ich kann von meiner Seite aus die Firma nicht in Schutz nehmen. Es tut mir leid. Wenn wir randomisieren zwischen 6,4 und 5,4 Milligramm, dann kann man auch zwischen Kontrollarm und einer wirksamen Dosis randomisieren. Das wäre zumindest unser Gefühl gewesen und hätte uns in der Bewertung dieser Erkrankung enorm geholfen.

Wir haben die Vergleichstherapie hier kritisiert. Wir haben eine Situation, die mit der Vergangenheit schlecht vergleichbar ist. Sie haben die zVT noch einmal getrennt, Immuntherapie vorher oder nicht vorher. Das gibt es kaum noch. Es gibt fast keinen Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, der heute versucht, zumindest ansatzweise am Anfang keine Immuntherapie zu bekommen. Es gibt vielleicht einige, die davon abweichen, aber eigentlich qualifizieren alle. Dazu haben wir nicht viele alte Vergleichsdaten. Es spricht alles dafür, dass man doch eine randomisierte Studie machen müsste.

Eine Besonderheit, die wir hier diskutieren müssen, ist: Wir haben bei den vorherigen Verfahren zu dieser Substanz das Lungen-Nebenwirkungsprofil besprochen, nämlich die interstitielle Lungenerkrankung. Wir müssen sehen, dass wir hier eine Erkrankung von Patienten haben, die dazu neigt, pulmonale Nebenwirkungen zu haben. Das heißt, da sind wir besonders empfindlich, sehen inzwischen auch, dass die Nebenwirkungen in der Praxis offensichtlich gut managebar sind. Aber das ist etwas, was besonders bei der Beobachtung der Patienten ganz initial mit Lungenfunktionsprüfungen und auch später beachtet werden muss. Das war in der Studie so nicht vorgesehen. Da ist nach Bildgebung, glaube ich, klassifiziert worden und nicht nach Lungenfunktion. Aber das ist eine Besonderheit in dieser spezifischen Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wöhrmann. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur unterstreichen. Erstens ist es tatsächlich eine sehr seltene Gruppe. Das ist ein Prozent der NSCLC. Es ist wirklich nicht so viel. Nummer zwei ist: Das sind Patienten, die eine ziemlich schlechte Prognose haben. Das haben wir immer wieder gesehen. Wir haben uns im Grunde in den letzten Jahren mit der Chemoimmuntherapie in der Firstline die Zähne ausgebissen. Ich kann aus eigener Erfahrung sagen, dass ich einige Patienten hatte, die da wirklich sehr schlecht gelaufen sind. Die sprechen in der Firstline schlecht an, sodass man relativ schnell in der Secondline landet. Wir haben uns letztlich auch die Zähne daran ausgebissen, dass wir versucht haben, in Einzelfällen mit dem Trastuzumab heranzugehen. Das bringt aber nichts. Man muss leider sagen, das hat nicht hingehauen. Insofern waren wir alle sehr gespannt und an diesen Daten interessiert, zumal die Zulassung gekommen ist.

Ich kann bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat. Wir sind etwas enttäuscht, dass hier nicht mehr verglichen wurde, dass es keine randomisierte Studie gibt. Was könnte man noch machen? Man könnte aus dem Register CRISP noch Patienten herausuchen, die HER2-positiv mutiert sind, wobei man dann die Secondline nehmen müsste. Es ist sicher nicht einfach. Aber ich denke, wir werden solche Patienten haben. Es ist schon auffällig.

Einen Punkt muss man machen: Die Daten einer randomisierten Phase II-Studie – – Wir haben hier Daten im randomisierten Vergleich, allerdings mit einem zweiten Arm, mit einer höheren Dosis von dem TDT. Die ist etwas valider als eine alleinige Phase-II. Nichtsdestotrotz sehen die Daten extrem gut aus. Die 19 Monate sind klasse, auch die neun Monate mit dem PFS.

Nichtsdestotrotz bleibt das Problem, es ist nicht randomisiert. Wie gesagt, zumindest sollte man das mit dem Registervergleich versuchen. Darauf wurde schon hingewiesen. Das wäre vielleicht etwas, das noch etwas retten könnte. Aber letztlich muss man sagen, kann man eine randomisierte Studie machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt habe ich Frau Pitura von der KBV. Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Guten Morgen! Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer und betrifft die vorgelegte Evidenz. Ist es geplant, direktvergleichende Daten in dieser Indikation zu erheben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Fasan, bitte.

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo): Für die Secondline ist keine Studie mehr geplant. Wir haben noch die randomisierte kontrollierte Studie DESTINY-Gastric04, allerdings für die Firstline. Die läuft gerade.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Pitura: Ich habe eine Nachfrage. Ist bekannt, wann Daten vorliegen würden?

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo): Die Auflage der EMA ist, dass wir im IV. Quartal 2025 hierzu Daten nachreichen müssen. Das ist etwa der Zeitrahmen, mit dem man rechnen kann, dass hier erste Daten kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das betrifft Gastric nicht Lung, oder?

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo): Ich muss mich korrigieren, ich habe mich versprochen. DESTINY-Lung04. Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke.

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo): Aber DESTINY-Gastric04 gibt es auch. Entschuldigung für die Verwirrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Es gibt keine Daten, dann gibt es auch wenig Fragen. Ich sehe keine mehr. – Doch. Noch einmal Frau Pitura. Bitte.

Frau Pitura: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, die die zVT betrifft. Herr Wörmann, Sie sind auf die Anpassung eingegangen, die hier vorgenommen wurde. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die zVT den Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht, dass allerdings Docetaxel und Ramucirumab für die erste Subpopulation zugelassen sind und formal ergänzt werden müssten, auch wenn die Empfehlungen die Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Behandlungssituation präferieren. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich tun. Der Hauptpunkt, den ich am Anfang mit einem Nebensatz sagte, ist: Fast alle dieser Patienten bekommen heute am Anfang Immuncheckpoint-Inhibitoren, auch bevor wir wissen, ob sie eine HER2-Mutation haben. Das heißt, wir sind formal in dem, was Sie bisher dargestellt haben, Immuntherapie, Chemotherapie, schon von vornherein durch die Kombitherapie in einer komplexeren Secondline-Situation, in der wir Präparate aussuchen müssen, die weder mit Nichtansprechen auf Immuntherapie noch auf Platin-Derivate übereinstimmen, dass da keine Resistenz ist.

Deshalb werden in der Zweitlinientherapie neben dem Docetaxel bei Patienten, bei denen es entsprechend indiziert und machbar ist, mehr Kombinationen diskutiert. Unter anderem wird Ramucirumab eingesetzt. Das passt auch mit der Zulassung. Das liegt aber eher daran, dass sich die sogenannte Erstlinientherapie verändert hat. Das wird auch nicht anders, wenn wir intensiv adjuvante Therapien einsetzen. Wir haben mehr resistente Patienten mit komplexeren Resistenzmechanismen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Ergänzung, Herr Eberhardt?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Wie gesagt, es ist tatsächlich so, dass viele Patienten immer noch das Docetaxel in der Monotherapie erhalten. In Einzelfällen wird die Kombination gemacht oder auch mit Nintedanib kombiniert. Dann wird geschaut, ob es nicht ein Plattenepithelkarzinom ist. Das sind bestimmte Entscheidungskriterien. Ich bleibe aber dabei, die meisten Patienten bekommen nNGM in der Firstline analysiert. Für die Chemoimmuntherapie brauchen wir das, dann bekommen sie ihre Analysen. Da ist HER2 dabei. Insofern sollte man vonseiten von Daiichi vielleicht doch den Versuch machen, dass man CRISP anspricht und eine Datenanalyse zusammenstellt, die man noch nachreicht. Ich weiß es nicht, aber ich würde es versuchen. Sie können Herrn Griesinger einmal kontaktieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen. Die Anhörung war kurz, dann kann auch die Zusammenfassung kurz sein.

Frau Fischer (Daiichi Sankyo): Vielen Dank, das wird auch kurz. – Trastuzumab deruxtecan deckt mit einer Verdopplung der medianen Überlebensdauer, dem hohen Therapieansprechen, der Stabilisierung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes sowie einem im klinischen Alltag etablierten Sicherheitsprofil den von den Fachgesellschaften angesprochenen therapeutischen Bedarf in dieser wirklich seltenen und prognostisch ungünstigen Subgruppe des NSCLC. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der aktuellen Versorgungsrealität stellt Trastuzumab deruxtecan für die betroffenen Patienten und Patientinnen zur Behandlung des HER2-mutierten NSCLC die relevante Therapieoption dar. – Herzlichen Dank für die Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter des pU. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann und Herrn Eberhardt. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich unterbreche die Sitzung bis 11:30 Uhr. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-273-z Trastuzumab deruxtecan

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trastuzumab-Deruxtecan

[zur Behandlung des metastasierten NSCLC nach Vortherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib: Beschluss vom 20.10.2016
- Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015
- Nivolumab: Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.
Chemotherapien:	
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasieren Tumoren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mitomycin L01DC03 Generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 Generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und / oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie. • Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. • Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 Generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01EB03 Giotrif	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Capmatinib L01EX17 Tabrecta	Tabrecta als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Veränderungen, die zu METex14-Skipping (Exon-14-Skipping mit mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Immuntherapie und / oder Platinbasierter Chemotherapie benötigen.
Erlotinib L01EB02 generisch	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none"> Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit Tumoren ohne aktivierende EGFR-Mutationen ist Tarceva angezeigt, wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden.
Nintedanib L01EX09 Vargatef	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<ul style="list-style-type: none"> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben.
Nivolumab L01FF01 Opdivo	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) <ul style="list-style-type: none"> OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA	<ul style="list-style-type: none"> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ramucirumab
L01FG02
Cyramza

Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-111 (Trastuzumab Deruxtecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	59
Referenzen	62

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CR	complete response
DCR	disease control rate
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI/CI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PD	progressive disease
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PFS	Progression Free Survival
PR	partial response
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SCC	Squamous cell carcinoma
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TTP	Time to Progression

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Personen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumore eine aktivierende HER2 (ERBB2) Mutation aufweisen und die nach einer vorherigen systemischen Behandlung eine systemische Therapie benötigen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen und zu Personen die andere als HER2 Mutationen aufweisen, sind nicht in den systematischen Reviews, sondern über die Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *NSCLC* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 18.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3.555 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierten Leitlinien von Singh et al. von April 2023 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Xu Z et al., 2019 [13].

Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Identifying a better second-line therapeutic regimen for patients with advanced NSCLC, we conducted a meta-analysis to compare the anti-tumor efficacy and adverse effects (AEs) between nivolumab and docetaxel.

Methodik

Population:

- Patients with stage III/IV NSCLC

Intervention:

- Nivolumab

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, objective response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD), disease control rate (DCR) and AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, and Google Scholar from their inception to 5 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six studies (four RCTs and two retrospective studies) with 949 patients

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of included studies

Study	Country	Treatment arms	Treatment line	Previous treatment	Patients (n)	Median age (y)	ECOG status	Follow-up duration, (mo)	Pathology	Stage	Design	
2015	Borghaei ⁹	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy	292	61	0 or 1	13.2	Squamous NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			290	64					
2015	Brahmer ¹⁰	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2	Platinum-based chemotherapy or TKI	135	62	0 or 1	11	Nonsquamous NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			137	64					
2017	Hom ¹¹	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy or TKI	427	61	0 or 1	24.2	NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			427	64					
2018	Vokes ¹²	USA	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy or TKI	427	61	0 or 1	40.3	NSCLC	IIIb,IV	RCT
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			427	64					
2017	Pablo ¹⁴	Spain	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2	Platinum-based chemotherapy	14	65.5	0 or 1(11), ≥2(3)	3.9	NSCLC	III, IV	RS
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			19	64.6	0 or 1(10), ≥2(9)				
2018	Russo ¹⁵	Italy	Nivolumab, 3 mg/kg, q2w	2 or 3	Platinum-based chemotherapy	28	69	N/A	N/A	NSCLC	III, IV	RS
			Docetaxel, 75 mg/m ² , q3w			34	68					

Qualität der Studien:

- According to the Cochrane Risk of Bias Tool, all the included studies were of high quality

Studienergebnisse:

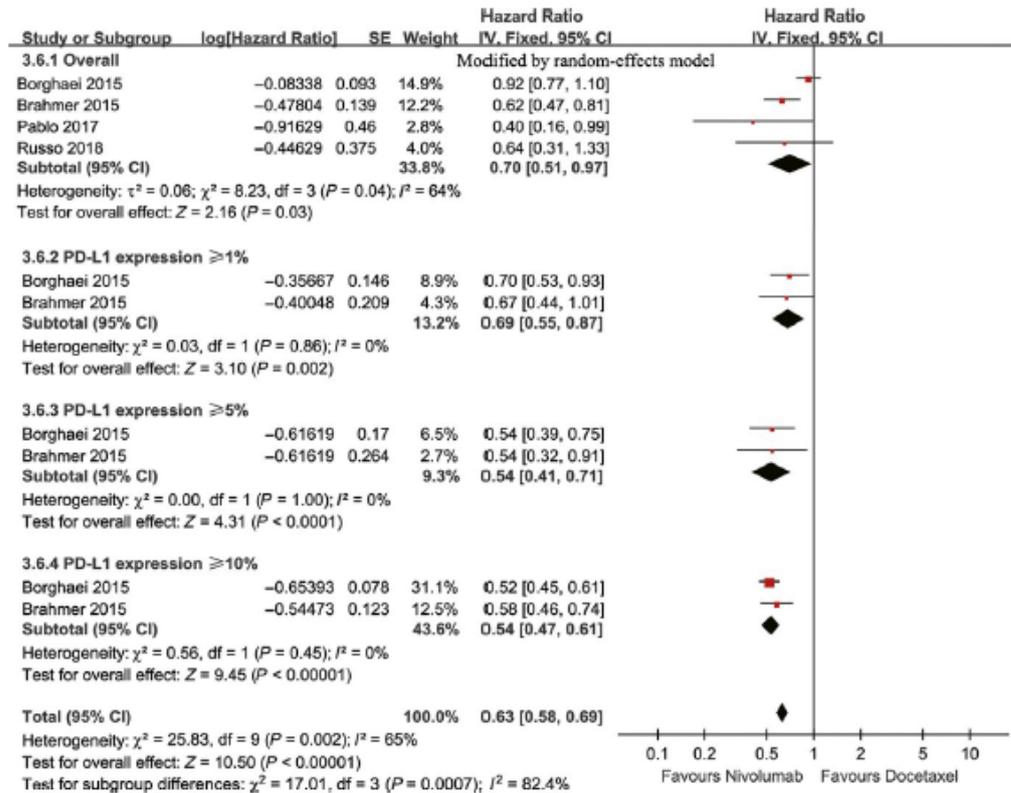


FIGURE 2 Forest plots of HR of PFS associated with nivolumab vs docetaxel (including subgroup analysis according to PD-L1 expression)

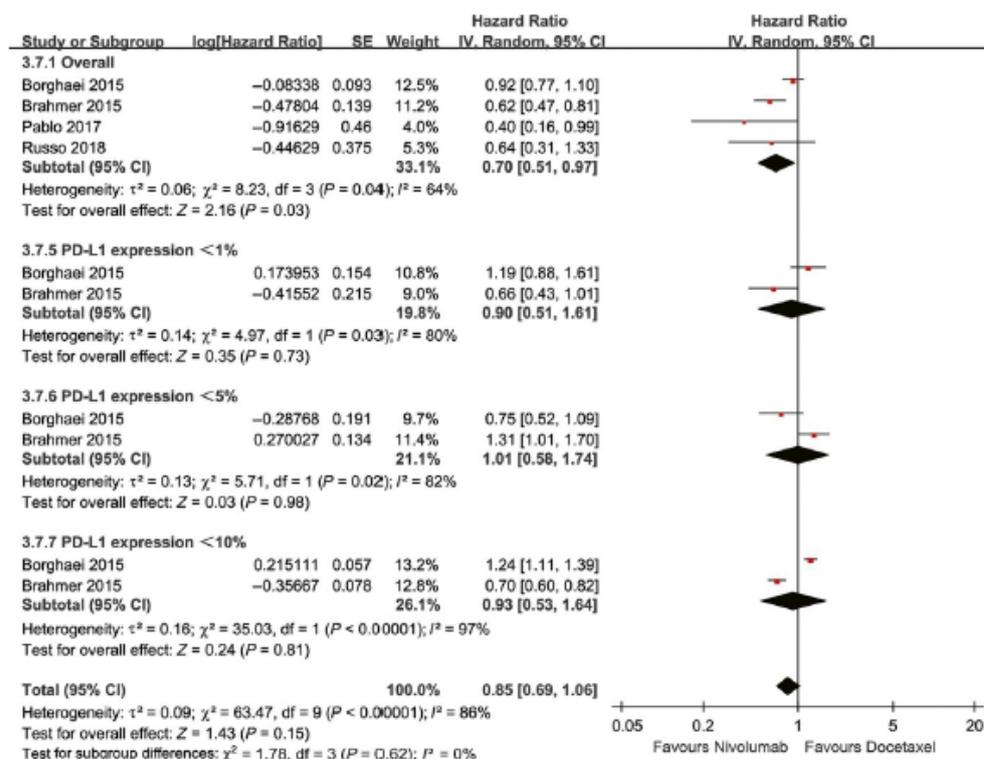


FIGURE 3 Forest plots of HR of OS associated with nivolumab vs docetaxel (including subgroup analysis according to PD-L1 expression)

- Nivolumab showed better efficacy in terms of the PFS (hazard ratios [HR]: 0.70, P = 0.03), OS (HR: 0.70, P < 0.00001), objective response rate (ORR) (risk ratios [RR]: 1.73, P = 0.0008), total AEs (RR: 0.77, P = 0.006), and grade 3-5 AEs (RR: 0.18, P < 0.00001) than docetaxel.
- Subgroup analysis suggested that the anti-tumor efficacy of nivolumab was superior for squamous NSCLC than for nonsquamous NSCLC in terms of both PFS and OS, and no changes in these endpoints were found among the groups with different ECOG statuses, histological features, and study designs. The anti-tumor efficacy of nivolumab for NSCLC in terms of both PFS and OS was positively correlated with the level of PD-L1 expression.
- In the nivolumab treatment arm, the 10 most-reported AEs were fatigue (15.7%), nausea (10.8%), decreased appetite (10.3%), asthenia (9.8%), diarrhea (7.5%), rash (7.5%), arthralgia (5.4%), vomiting (4.4%), constipation (3.5%), and pyrexia (3.3%).

Fazit der Autoren

Our results suggested that nivolumab is a better choice than docetaxel-based chemotherapy for advanced NSCLC due to its improved anti-tumor efficacy (PFS, OS, and ORR) and decreased toxicity. The anti-tumor efficacy of nivolumab for NSCLC in terms of both PFS and OS showed a positive correlation with the level of PD-L1 expression. However, due to the inherent limitations of the study, more largescale and high-quality RCTs are needed to support this conclusion. Moreover, the use of a drug combination for lung cancer is also a promising research direction and deserves attention.

Wu FZ et al., 2019 [10].

The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis

Fragestellung

The current study was aim to investigate the efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in pre-treated patients with advanced NSCLC

Methodik

Population:

- Patients clinically diagnosed with advanced-stage NSCLC after failure of previous chemotherapy

Intervention:

- Erlotinib

Komparator:

- Chemotherapy (Pemetrexed/ Docetaxel/ Afatinib/ S-1)

Endpunkte:

- Efficacy (survival, tumor response) and toxicity (incidence of severe adverse effects (SAEs))

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane library up to June, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias based on Cochrane handbook for Systematic Reviews by Cochrane Collaboration. Study quality was justified using Jadad scale by two investigators separately

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs were included in this analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Author	Year	Country	Control group	No. of patients		Median age	
				Erlotinib	control	Erlotinib	control
Fiala Onderj	2016	Czech	Pemetrexed	88	49	65	61
Li Ning	2014	China	Pemetrexed	61	62	54.3	55.1
Athanasios Karampeazis	2013	Greece	Pemetrexed	166	166	65	66
Dae Ho Lee	2013	China	Pemetrexed	82	80	53.9	55.9
Kawaguchi	2014	Japan	Docetaxel	150	151	68	67
Garassino	2013	Italy	Docetaxel	109	110	66	67
Solange Peters	2017	Switzerland	Docetaxel	38	42	66.3	69.7
Gregorc	2014	Italy	Pemetrexed + Docetaxel	134	129	65	65
Ciuleanu	2012	Romania	Pemetrexed + Docetaxel	203	221	59	59
Soria J-C	2015	USA	Afatinib	397	398	64	65
Yasuyuki Ikezawa	2017	Japan	S-1	19	18	65	64

Qualität der Studien:

- All included studies in this study were based on moderate to high quality evidence

Studienergebnisse:

- The group of erlotinib did not achieved benefit in progression-free survival (OR = 0.61, 95% CI = 0.33–1.12, P = 0.11), overall survival (OR = 0.98, 95% CI = 0.84–1.15, P = 0.81) as well with the objective response rate (OR = 0.77, 95%CI = 0.36–1.63, P = 0.49), respectively.
- In the results of subgroup analysis among the patients with EGFR wild-type, there is also no significant differences in overall survival with erlotinib (OR = 0.90, 95%CI = 0.78–1.04, P = 0.15) and progression-free survival (OR = 0.33, 95%CI = 0.09–1.18, P = 0.09).
- The most common treatment-related adverse events in the erlotinib group is rash (OR = 5.79, 95%CI = 2.12–15.77, P = 0.0006), and neutropenia (OR = 0.02, 95%CI = 0.01–0.10, P ≤ 0.00001) is more found in the control group. In addition, fatigue (P = 0.09) and diarrhea (P = 0.52), the difference between the two groups had no statistical significance.

Fazit der Autoren

There was no significant difference noted with regard to efficacy and safety between erlotinib vs. chemotherapy as the later-line therapy for previously treated patients with NSCLC, even with subgroup patients who have wild-type EGFR tumors. While, erlotinib might increase the risk of rash, and decrease the risk of neutropenia, compared with the chemotherapy. Further research is needed to develop a database of all EGFR mutations and their individual impact on the differing treatments

Tartarone A et al., 2019 [9].

Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is an indirect comparison between anti-PD-1 and anti-PD-L1 inhibitors in terms of efficacy and tolerability in pretreated patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients with NSCLC who progress after a first-line therapy

Intervention:

- Immune checkpoint agent (anti-PD-1 or anti-PD-L1)

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Sciences up to 30 September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies were included in the analysis (a total of 4664 patients)
- All the studies were Phase III (6/7) or Phase II RCTs (1/7)

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of the included studies.

Clinical trials	Experimental arm	Control arm	Primary end points	Number of patients (experimental/docetaxel)	Patient selection based on PD-L1 status	Ref.
Javelin	Avelumab	Docetaxel	OS	396/396	No	[12]
OAK	Atezolizumab	Docetaxel	OS	425/425	No	[7]
POPLAR	Atezolizumab	Docetaxel	OS	144/143	No	[11]
CheckMate 017	Nivolumab	Docetaxel	OS	135/137	No	[4]
CheckMate 057	Nivolumab	Docetaxel	OS	292/290	No	[5]
KEYNOTE 010	Pembrolizumab	Docetaxel	OS, PFS	345; 346/343	TPS \geq 1%	[6]
CheckMate 078	Nivolumab	Docetaxel	OS	338/166	No	[25]

OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; TPS: Tumor proportion score.

Qualität der Studien:

- The median Jadad score was five, confirming a high level of quality

Studienergebnisse:

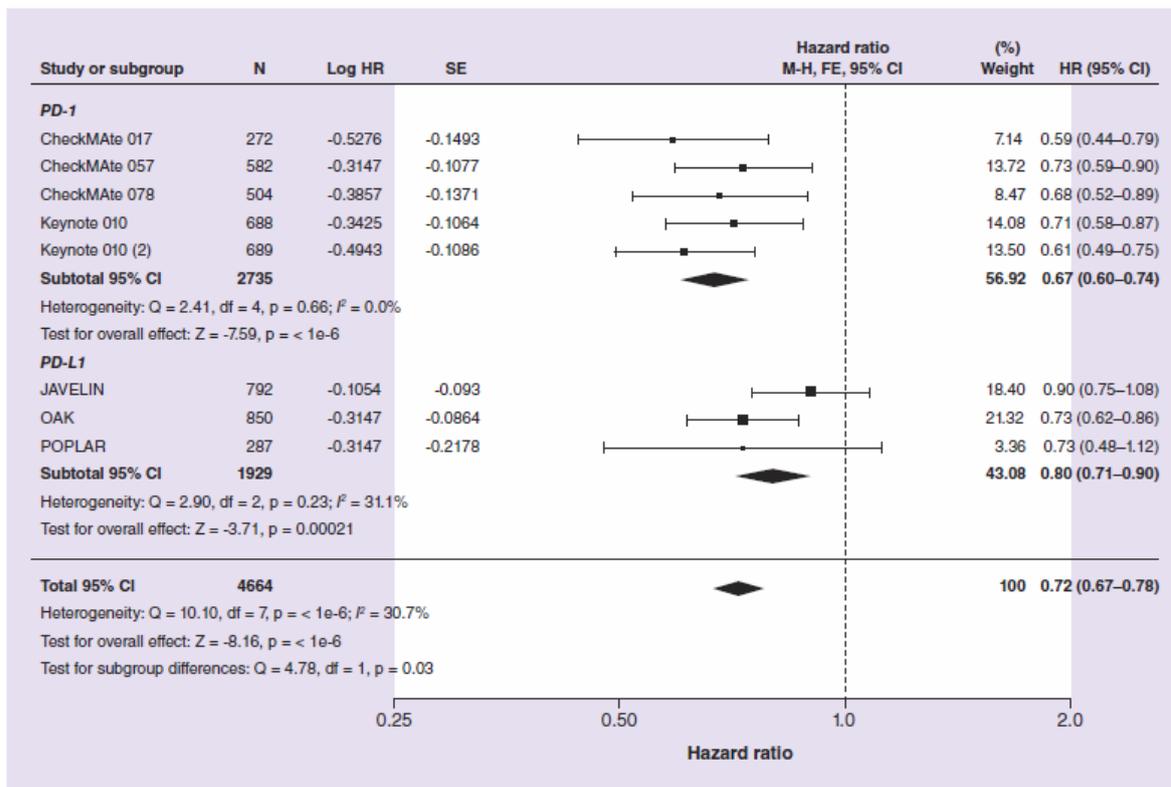


Figure 2. Forest plots of hazard ratios for overall survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in all the collected non-small-cell lung cancer trials.

HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

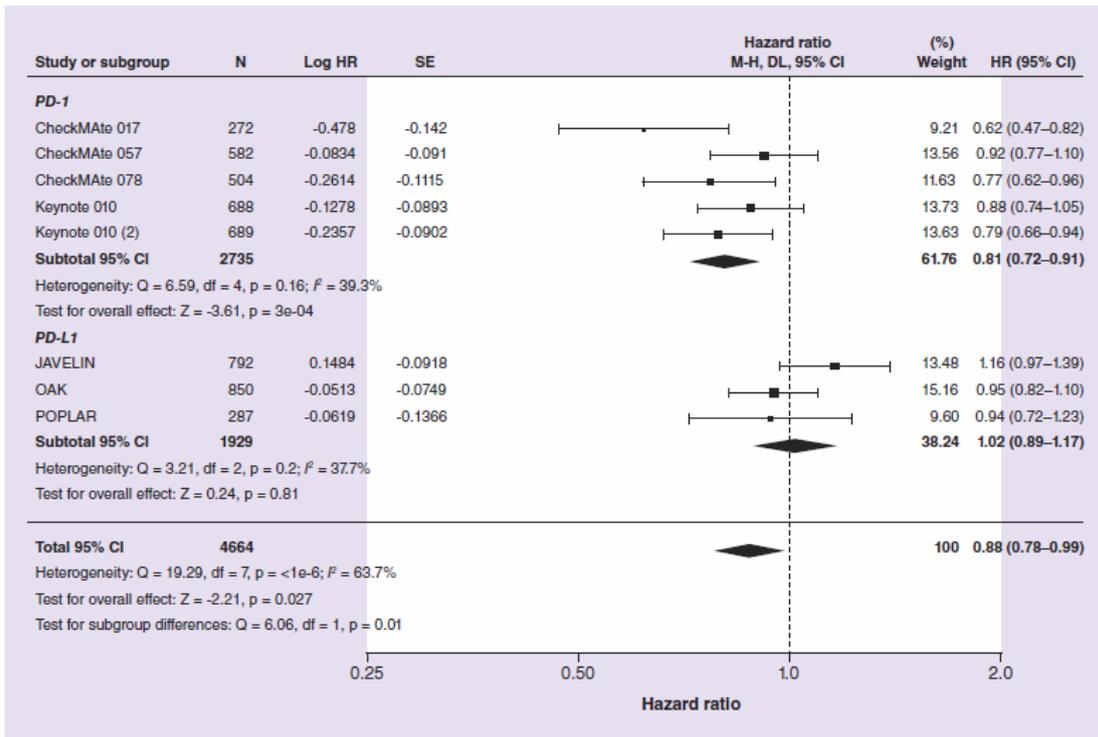


Figure 3. Forest plots of hazard ratios for progression free survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in all the collected non-small-cell lung cancer trials.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

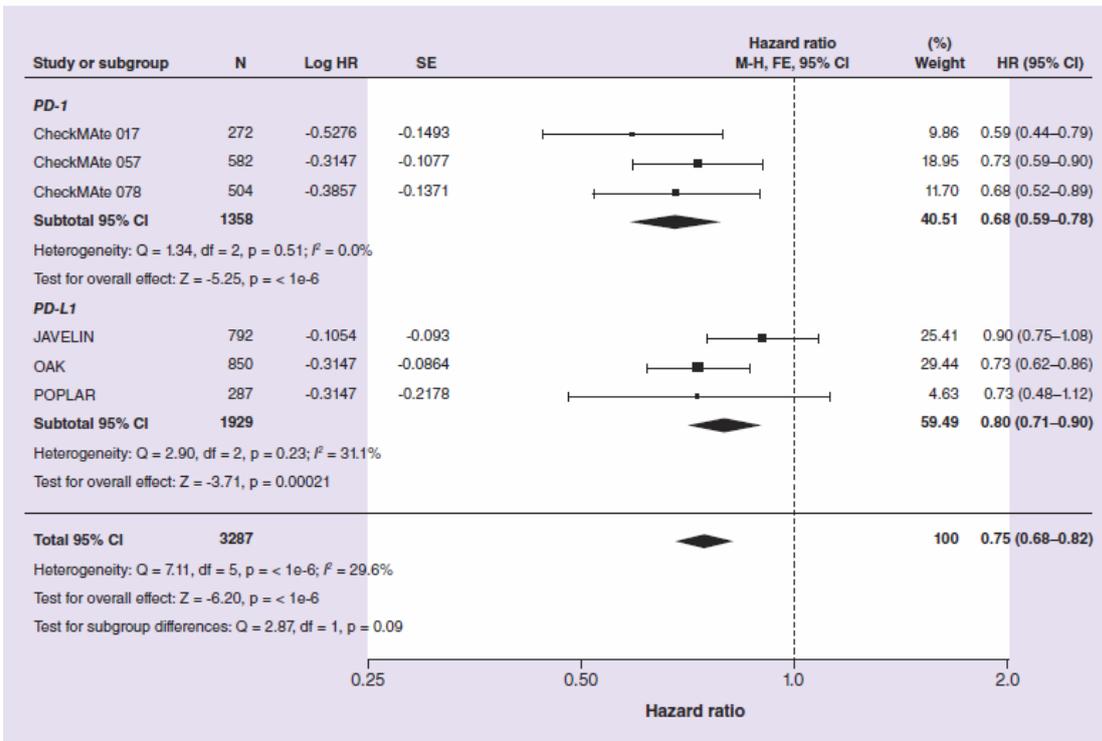


Figure 4. Forest plots of hazard ratios for overall survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in NSCLC in all trials but without the KEY010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

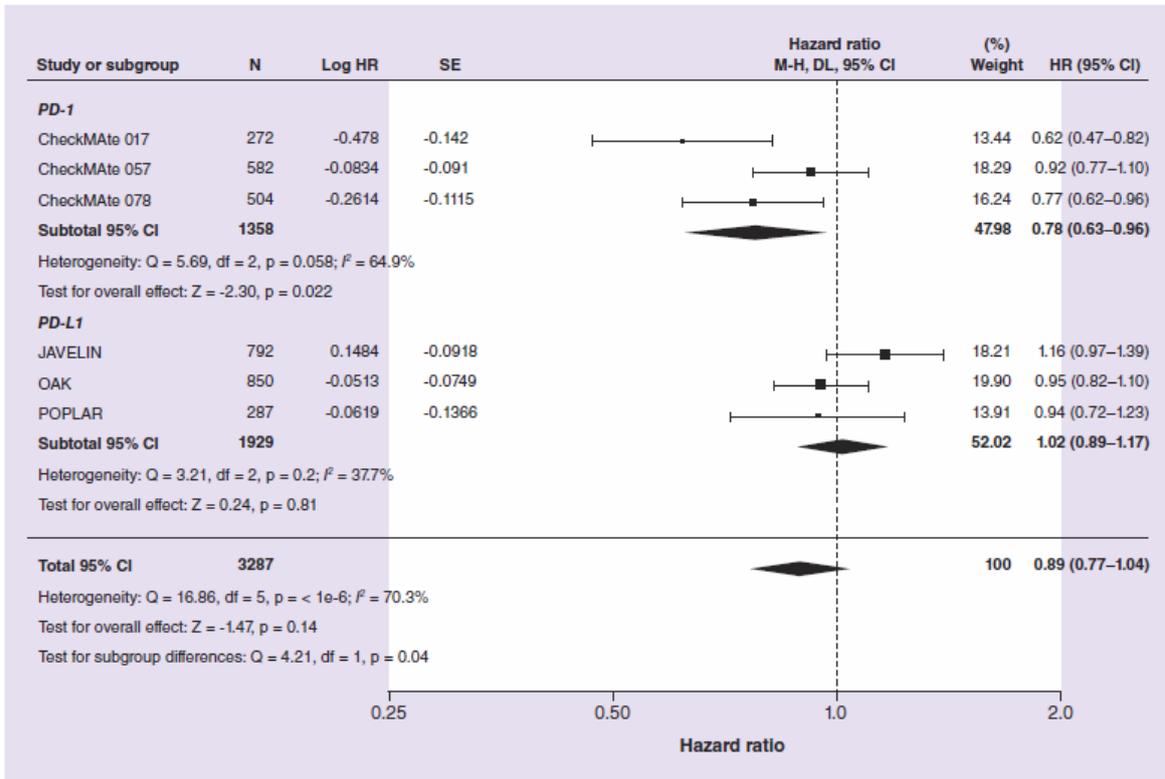


Figure 5. Forest plots of hazard ratios for progression free survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in non-small-cell lung cancer in all trials but without the KEY010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

- Considering the overall survival ICIs showed very robust efficacy over docetaxel, while in terms of progression-free survival the therapy with ICIs is slightly favored
- Anti-PD-1 gives a more significant benefit than anti-PD-L1; however, excluding the KEYNOTE 010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients, the subgroup difference remains only in terms of progression-free survival

Anmerkung/Fazit der Autoren

The advent in clinical practice of ICIs determined a major breakthrough in the battle against solid tumors, including NSCLC. At present, in view of the results obtained in large Phase III studies, two anti-PD-1 (nivolumab and pembrolizumab) and one anti-PD-L1 (atezolizumab) can be used interchangeably in pretreated NSCLC patients. Considering that so far, no published trials have compared anti-PD-1 to anti-PD-L1 therapies, some differences between these agents could emerge from the analysis of the data available in the literature. Our meta-analysis, based on seven studies including more than 4000 patients, as well as confirming the superiority in terms of efficacy and tolerability of ICIs versus docetaxel, would indicate a slight benefit from anti-PD-1 than from anti-PD-L1 inhibitors, always keeping in mind the possible biases of this indirect comparison.

Wu S et al., 2021 [12].

Comparison between the first-line and second-line immunotherapy drugs in the progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

The meta-analysis compares different clinical effects of them by overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) because it is important to detect the best time of immunotherapy for NSCLC patients.

Methodik

Population:

- NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- First- and second-line immunotherapy drugs

Endpunkte:

- PFS und OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Embase, PubMed and Web of science up to November 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs were included

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the randomized controlled trials selected

Study name	Trial design	Experimental drug	Treatment line	Phase	No. of patients	No. of patients (using experimental drug)	Primary endpoint	Secondary endpoints	Study period	NCT number	Year	Reference
Reck M 2016 (KEYNOTE-024)	Pembrolizumab vs. chemotherapy	Pembrolizumab	First line	III	305	154	PFS	OS, ORR, safety	From September 2014 to May 2016	NCT02142738	2016	(29)
Tony S K Mok 2019 (KEYNOTE-042)	Pembrolizumab vs. Chemotherapy	Pembrolizumab	First line	III	1,274	637	OS	OS, PFS	From December 2014 to March 2017	NCT02220894	2019	(19)
Herbst RS 2016 (KEYNOTE-010)	Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel	Pembrolizumab	Second line	II/III	1,034	691	OS, PFS	Safety, DOR	From August 2013 to September 2015	NCT01905657	2016	(30)
Hui R 2017 (KEYNOTE-001)	Pembrolizumab	Pembrolizumab	First line	Ib	101	101	ORR	DOR, PFS, OS	From March 2013 to September 2015	NCT01295827	2017	(31)
Fehrenbacher L 2016 (POPLAR)	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab	Second line	II	287	144	OS	ORR, PFS	From August 2013 to May 2015	NCT01903993	2016	(32)
Rittmeyer A 2017 (OAK)	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab	Second line	III	1,225	425	OS	PFS, safety, DOR	From March 2014 to April 2015	NCT02008227	2017	(33)
Vokes EE 2018 (CheckMate 017 and CheckMate 057)	Nivolumab vs. docetaxel	Nivolumab	Second line	III	874	427	OS	ORR, PFS	From October 2012 to June 2017; from November 2012 to June 2017	NCT01642004; NCT01673867	2018	(23,25,26)
Carbone DP 2017 (CheckMate 026)	Nivolumab vs. docetaxel	Nivolumab	First line	III	541	271	PFS	PFS, OS	From March 2014 to August 2016	NCT02041533	2017	(18)
Antonia SJ 2018 (PACIFIC)	Durvalumab vs. placebo	Durvalumab	Second line	III	713	476	PFS, OS	ORR, DOR	From May 2014 to March 2018	NCT02125461	2018	(34)

ORR, objective response rate; DOR, duration of response.

Qualität der Studien:

Table 3 Outcomes of the randomized controlled trials selected

Study	A*	B*	C*	D*	E*	F*	Total
Hui R 2017 (KEYNOTE-001)	Y*	Y*	-	Y*	-	Y*	4
Herbst RS 2016 (KEYNOTE-010)	Y*	Y*	-	-	Y*	Y*	4
Reck M 2016 (KEYNOTE-024)	Y*	Y*	Y*	-	Y*	Y*	5
Tony S K Mok 2019 (KEYNOTE-042)	Y*	-	Y*	Y*	Y*	Y*	5
Carbone DP 2017 (CheckMate 026)	Y*	Y*	Y*	-	-	-	3
Vokes EE 2018 (CheckMate 017 and CheckMate 057)	Y*	Y*	-	Y*	Y*	Y*	5
Fehrenbacher L 2016 (POPLAR)	Y*	Y*	-	-	Y*	-	3
Rittmeyer A 2017 (OAK)	Y*	-	Y*	-	Y*	Y*	4
Antonia SJ 2018 (PACIFIC)	Y*	-	Y*	-	-	Y*	3

The outcomes of KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-010, KEYNOTE-001, POPLAR, OAK, CheckMate 017/CheckMate 057, CheckMate 026 and PACIFIC clinical trials based on Cochrane Handbook. A*: sequence generation; B*: allocation concealment; C*: blinding; D*: incomplete outcome data; E*: no selective outcome reporting; F*: other sources of bias; Y*: low risk.

Studienergebnisse:

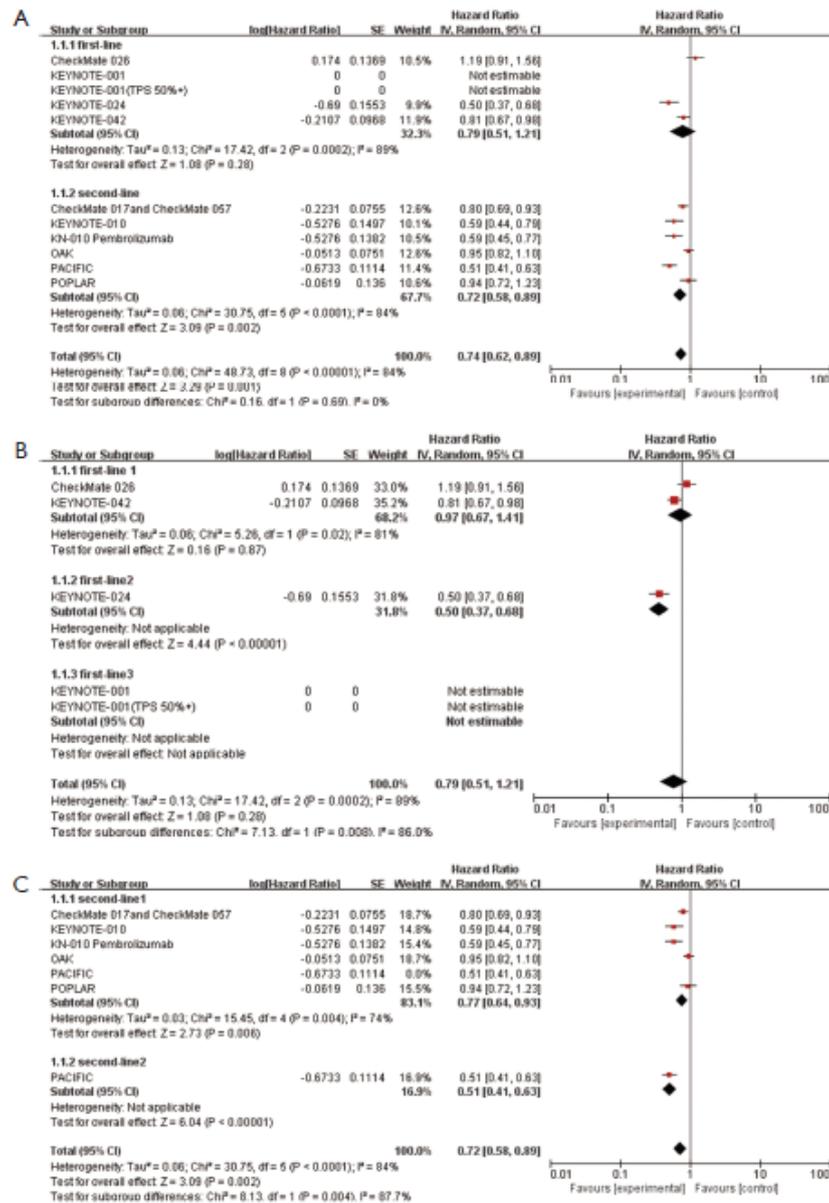


Figure 2 Forest plots for progression-free survival. (A) The comparison of progression-free survival in first-line and second-line single immunotherapy drug treatment (fixed effects model); (B) the comparison of hazard ratio in first-line and second-line single immunotherapy drug treatment (random effects model); (C) subgroup analysis.

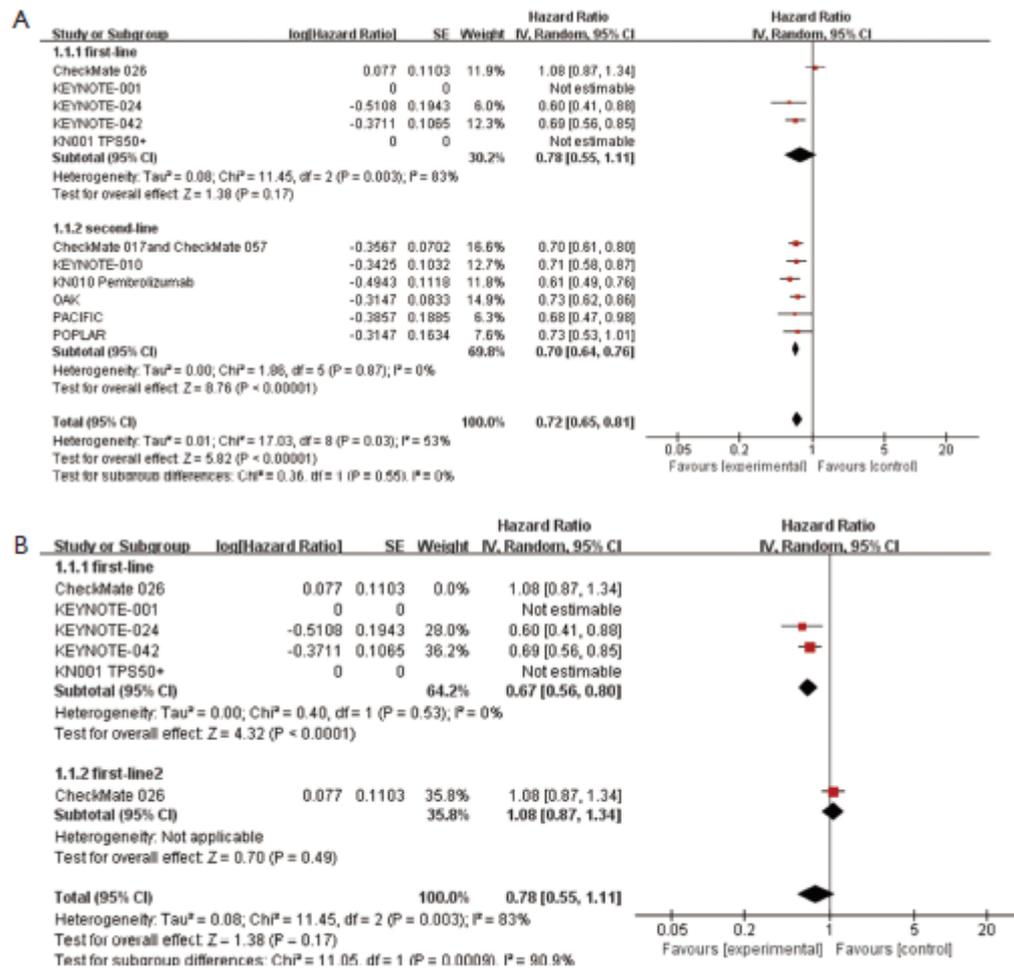


Figure 3 Forest plots for overall survival. (A) The comparison of overall survival in first-line and second-line single immunotherapy drug treatment (fixed effects model); (B) Subgroup analysis.

- The pooled results indicated that first-line and second-line single immunotherapy drug treatment seems to have a tiny difference in PFS, with HR 0.79, 95% confidence interval (CI): 0.51–1.21, I² CI: 0.62–0.89, I²=89% in first-line single immunotherapy drug treatment and HR 0.74, 95% =84% in second-line single immunotherapy drug treatment.
- When it comes to OS, first-line immunotherapy drug treatment still has better effects than the second-line. In first-line single immunotherapy drug treatment, HR 0.78, 95% CI: 0.55–1.11, I² CI: 0.64–0.76, I² =83%, but in second-line, HR 0.70, 95% =53%.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In sum, our meta-analysis still has deficiencies, but it is still the first one trying to make a comparison between the results of first-line and second-line single immunotherapy drug treatment in NSCLC and give us some suggestion for the time of immunotherapy in NSCLC.

Wu LG et al., 2021 [11].

The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of programmed death-1 (PD-1)/PD ligand 1 (PD-L1) inhibitors versus chemotherapy as second-line or late-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) via a systematic review of published randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- Patients with advanced NSCLC that was diagnosed via pathology or other imaging modalities, with no limitations of age, nationality, sex or race

Intervention:

- PD-1 or PD-L1 inhibitor alone (durvalumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab or avelumab) irrespective of dosage and duration

Komparator:

- Chemotherapy (docetaxel) alone regardless of dosage and duration

Endpunkte:

- OS, PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases from inception to March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (4122 patients)

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of the included randomized controlled trial.

Study	Year	Trial phase	Line of treatment	Clinical stage	Experimental drugs	Assay developer	Observation	Randomization stratified by pathology	Randomization stratified by PD-L1 expression
Rittmeyer et al ^[20]	2017	III	2nd or later	IIIB or IV	Atezolizumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES
Brahmer et al ^[16]	2015	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	JZ, Ma	OS PFS ORR	NO	YES
Borghaei et al ^[15]	2015	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	NO	NO
Barlesi et al ^[14]	2018	III	2nd or later	IIIB or IV	Avelumab vs docetaxel	JZ, Ma	OS PFS ORR	YES	YES
Herbst et al ^[8]	2016	II/III	2nd or later	IIIB or IV	Pembrolizumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	YES	YES
Hida et al ^[19]	2018	III	2nd or later	NR	Atezolizumab vs docetaxel	LGJ, Wu	OS PFS ORR	NO	YES
Wu et al ^[21]	2019	III	2nd or later	IIIB or IV	Nivolumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES
Fehrenbacher et al ^[17]	2016	II	2nd or later	NR	Atezolizumab vs docetaxel	DN, Zhou	OS PFS ORR	YES	YES

NR = not reported, ORR = objective response rate, OS = overall survival, PFS = progression-free survival.

Qualität der Studien:

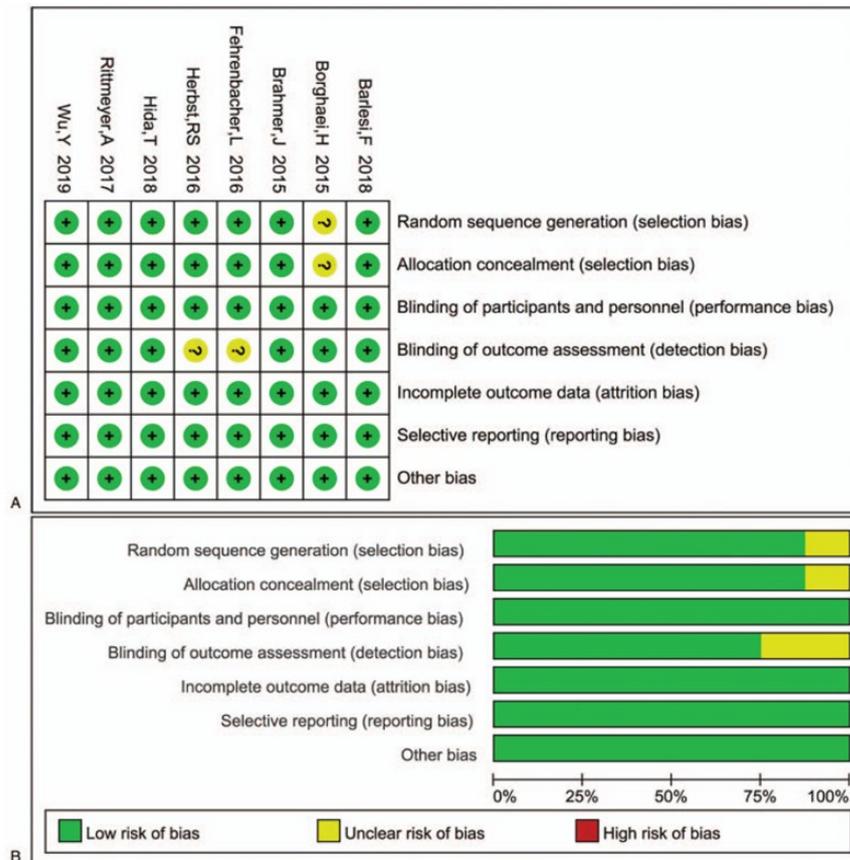


Figure 1. The risk of bias of included studies. A: Risk of bias summary. B: Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

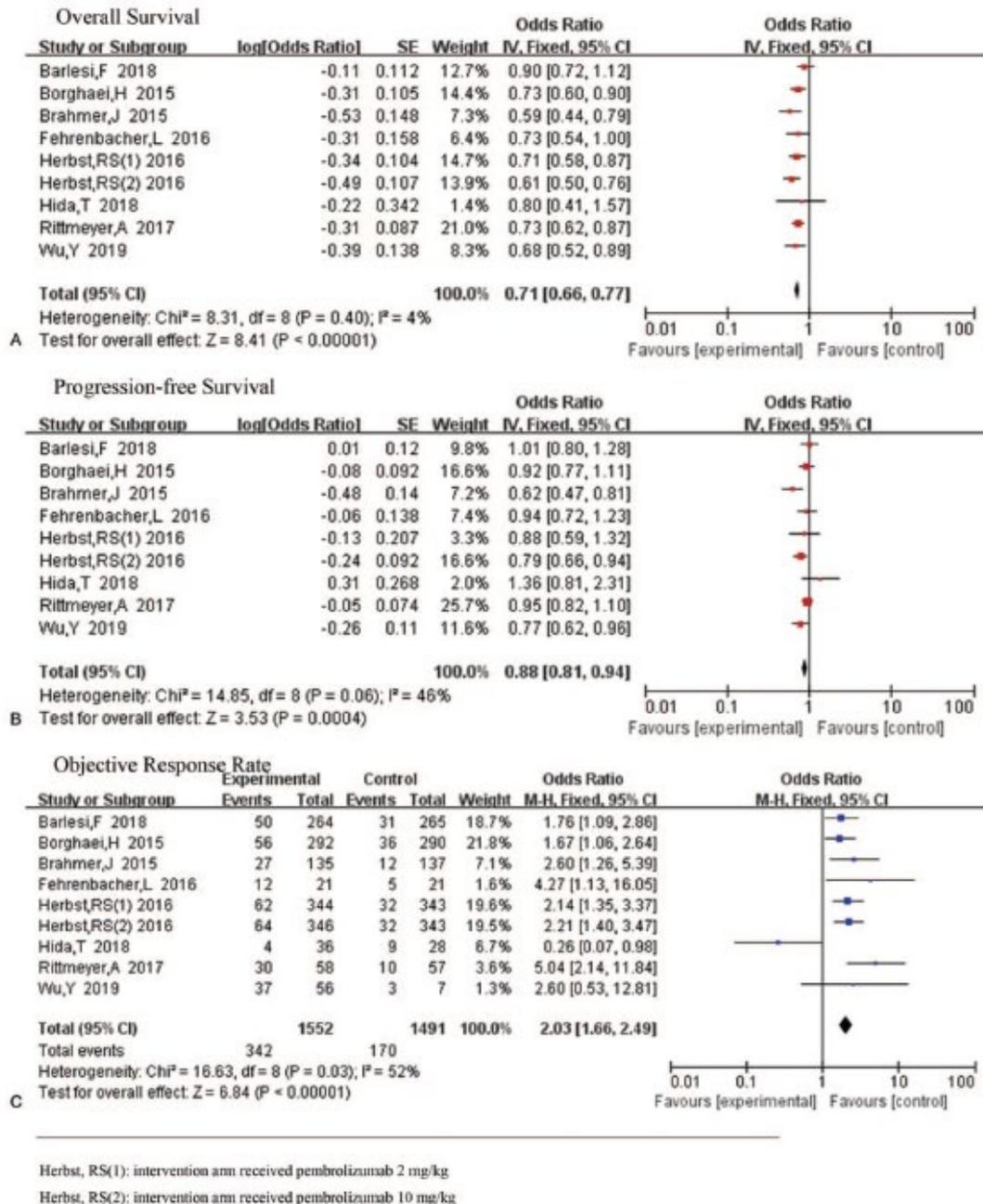


Figure 3. Hazard ratio of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR) for patients in intervention group compared with that in the control group. The effects of therapy were calculated using a fixed-effects model in A and using a random-effects model in B and C.

- The meta-analysis showed that PD-1/PD-L1 inhibitors could significantly improve overall survival (hazards ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.66–0.77, $P < .001$), progression free survival (HR 0.88, 95%CI 0.81–0.94, $P = .01$) and objective response rate (HR 2.03, 95% CI 1.66–2.49, $P < .001$) compared with chemotherapy drugs.
- The incidence of side effects of any grade (HR 0.34, 95% CI 0.29–0.39, $P < .001$) or grades 3 to 5 (HR 0.15, 95%CI 0.10–0.23, $P < .001$) consistently showed that PD-1/PD-L1 inhibitors were safer than chemotherapy.

- Subgroup analysis based on tumor proportion score or pathology classification revealed that PD-1/PD-L1 inhibitors significantly improved overall survival compared with chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

As a second-line or late-line treatment, PD-1/PD-L1 inhibitors are safer and more effective than chemotherapy in patients with advanced NSCLC

Methodische Anmerkung: A visual inspection of the Begg funnel plot showed some asymmetry. All 8 trials were at the left side of the line (OR=1), indicating that there may be publication bias.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [2], [1].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 2.0 – November 2022

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie)

8.6.4 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.86	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1054] , [1055] , [1056] , [1057] , [1058] , [798] , [1059]	
	Starker Konsens	

8.87	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1- bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[798]	
	Starker Konsens	

8.88	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	
	Starker Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.90	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p> <p>Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden</p>	
Level of Evidence 1b	[1059]	
	Konsens	

8.91	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	<p>Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.</p>	
Level of Evidence 1b	[798], [1060]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

798. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
1054. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005;353:133-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>
1055. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
1056. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
1057. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
1058. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:897-907. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>
1059. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>
1060. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>

8.6.5 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.92	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

8.93	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel \pm Bevacizumab 	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

8.94	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel \pm Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed 	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen (entsprechend Hintergrundinformationen)

1061. Reck M, Socinski MA, Luft A, Szczesna A, Dediu M, Ramlau R, et al. The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality of Life: Results from the Phase 3 SQUIRE Trial. *J Thorac Oncol*. 2016;11:808-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980471>
1062. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:134-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371077>
1063. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:763-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340>
1064. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:1525-1531. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>
1065. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One*. 2013;8:e62038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614008>
1066. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod J, DeRosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018;102:23-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103096/>
1067. Barlesi F, Garon E, Kim D, Felip E, Han J, Kim J, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):793-801. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711649/>
1068. Bordonari R, Ciardiello F, von Pawel J, Cortinovis D, Karagiannis T, Ballinger M, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):441-449.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017645/>
1069. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31:3004-11
1070. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:1254-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070531>
1071. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5:209ra153. URL

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.6.6.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

8.103	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1095] , [1110]	
	Starker Konsens	

8.104	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.105	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.106	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	
	Starker Konsens	

8.107	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.108	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1095. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>

1110. Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;376:629-640

8.6.7 Systemtherapie bei Patienten mit ALK-Translokation (ECOG 0-4)

8.6.7.2 Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie

8.111	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll ein ALK-Inhibitor analog der empfohlenen Erstlinientherapie angeboten werden. (siehe Kapitel 8.6.7.2)	
Level of Evidence 1b	1137 , 11071 , 11381	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1071. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* 2013;5:209ra153. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174329>

1137. Camidge D, Kim H, Ahn M, Yang J, Han J, Hochmair M, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3592-3603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>

1138. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>

8.6.7.3 Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.112	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten oder dritten Generation sollen ALK-positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib-Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	11391	
	Starker Konsens	

8.113	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei akquirierter ALK-TKI-Resistenz sollte vor Wechsel der Systemtherapie eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.114	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1139. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370:1189-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>

8.6.7.4 Therapie nach Versagen von Zweit- und Drittgenerations-ALK-Inhibitoren

8.115	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.116	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei ALK+ NSCLC Patienten mit Versagen eines Zweitgeneration-TKI (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) soll die Behandlung mit dem Drittgenerations-ALK-Inhibitor Lorlatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	11481	
	Starker Konsens	

8.117	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1148. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2019;37:1370-1379

8.6.7.5 Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren

8.118	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ALK + Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.119	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ALK-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	
	Starker Konsens	

8.120	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Nach Ausschöpfen der molekular zielgerichteten Therapieoptionen sollte analog zur Erstlinientherapie Wildtyp vorgegangen werden. Als Chemotherapie hat Pemetrexed die höchste intrinsische Effektivität bei ALK+ Tumoren. Als Chemoimmuntherapie kann eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab (IMpower150) angeboten werden.	
Level of Evidence 2b		
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen (entsprechend Hintergrundinformationen)

991. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:387-401. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0)

1025. Lee C, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):210-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270615/>

1060. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>

1120. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>

1121. Lee C, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):403-407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765535/>

1122. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:2288-2301. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>

1138. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>

1153. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265

8.6.8 Systemtherapie bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC)

8.6.8.2 Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.122	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei akquirierter ROS1-TKI-Resistenz sollte eine Gewebebiopsie und/oder eine Liquid Biopsy zur Bestimmung von Resistenzmechanismen durchgeführt werden.	
	Konsens	

8.123	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei systemischem Progress (mit und ohne ZNS-Metastasen) unter Therapie mit Crizotinib sollte, sofern keine G2032R-Resistenzmutation vorliegt, primär eine Therapie mit Lorlatinib (Cave: Off-Label-Use) angeboten werden. Bei G2032R-Resistenzmutation sollte die Behandlung mit Platin-basierter Chemotherapie angeboten werden. Alternativ kann der Einschluss in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor (z. B. Repotrectinib) oder die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.124	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei Nachweis von "off-target", ROS1-unabhängigen Resistenzmechanismen, die potentiell systemisch therapierbar sind (z.B. aktivierende KIT-Mutation), sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen, nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungstatus angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.125	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS Metastasen sollte bei ROS1+ Tumoren eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen (entsprechend Hintergrundinformationen)

1160. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017

1161. Cho BC, Drlon AE, Doebele RC, Kim D, Lin JJ, Lee J, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37:9011-9011. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011

1162. Solomon BJ, Martini JF, Ou SHI, Chiari R, Soo RA, Bearz A, et al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ROS1 kinase domain mutations. *Annals of Oncology.* 2018;29:viii495. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.003>

1163. Shaw A, Solomon B, Chiari R, Riely G, Besse B, Soo R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1691-1701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669155/>

1164. Sun T, Niu X, Chakraborty A, Neal J, Wakelee H. Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(2):e21-e24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217491/>
1165. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman E, Koike S, Shaw A, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(1):166-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351743/>
1166. Scheffler M, Bos M, Gardizi M, König K, Michels S, Fassunke J, et al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies. *Oncotarget.* 2015;6(2):1315-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473901/>
1167. Wiesweg M, Eberhardt W, Reis H, Ting S, Savvidou N, Skiba C, et al. High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive

8.6.11 Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

8.129	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1181] , [1182] , [1139]	
	Starker Konsens	
8.130	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1139. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>
1181. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik C, Tan D, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973665/>
1182. Gainor J, Curigliano G, Kim D, Lee D, Besse B, Baik C, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):959-969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118197/>

8.6.12 Systemtherapie bei Patienten mit MET Exon14 skipping Mutation

8.131	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden.	
Level of Evidence 3	11861 , 11871	
	Starker Konsens	

8.132	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

1186. Paik P, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot A, Garassino M, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with. N Engl J Med. 2020;383(10):931-943. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469185/>
 1187. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383:944-957. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002787>

8.6.13 Systemtherapie bei Patienten mit KRAS-G12C-Mutation

8.133	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib.	
Level of Evidence 3	11901	
	Starker Konsens	

Referenz der Empfehlung

1190. Skoulidis F, Li B, Dy G, Price T, Falchook G, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with. N Engl J Med. 2021;384(25):2371-2381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690/>

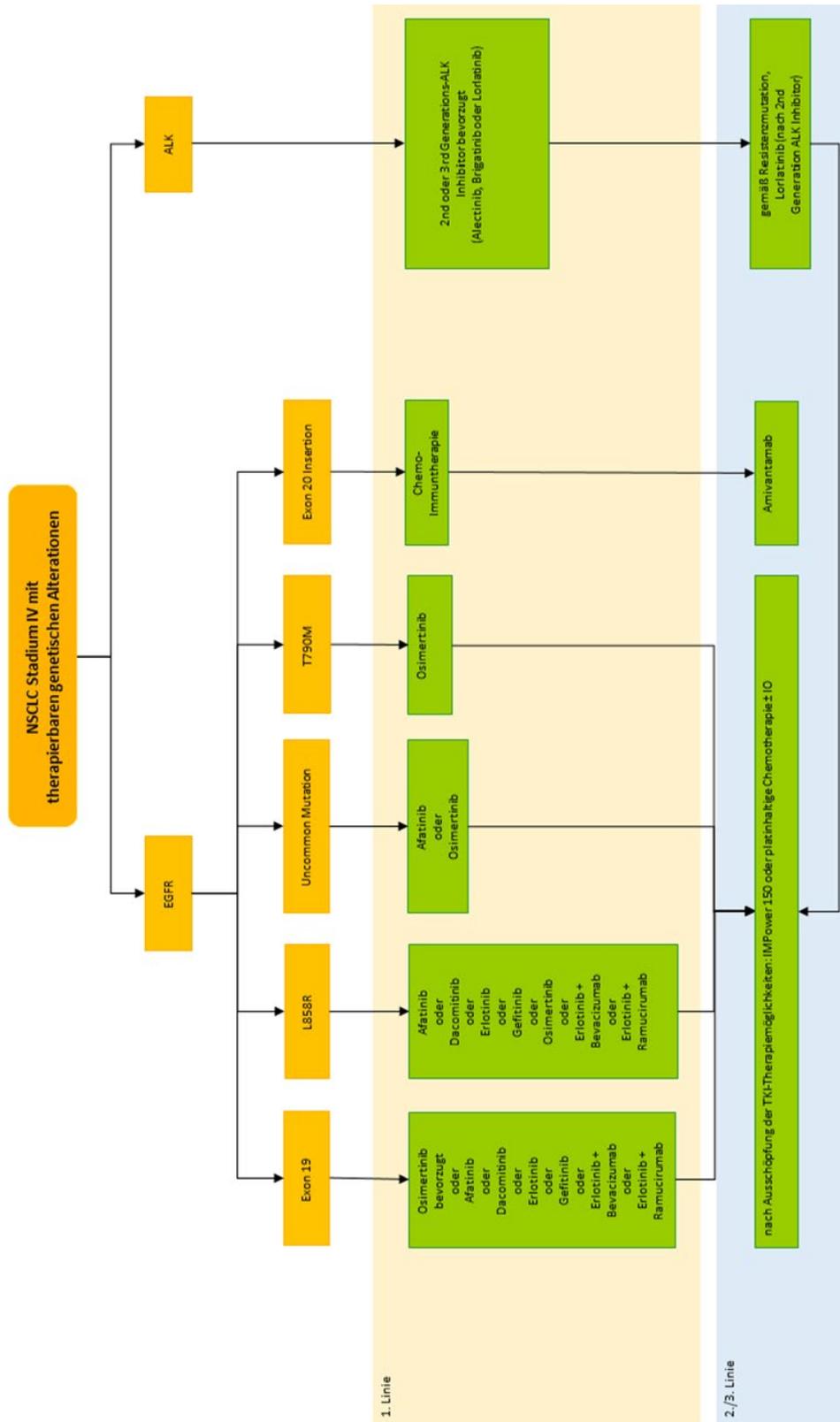


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

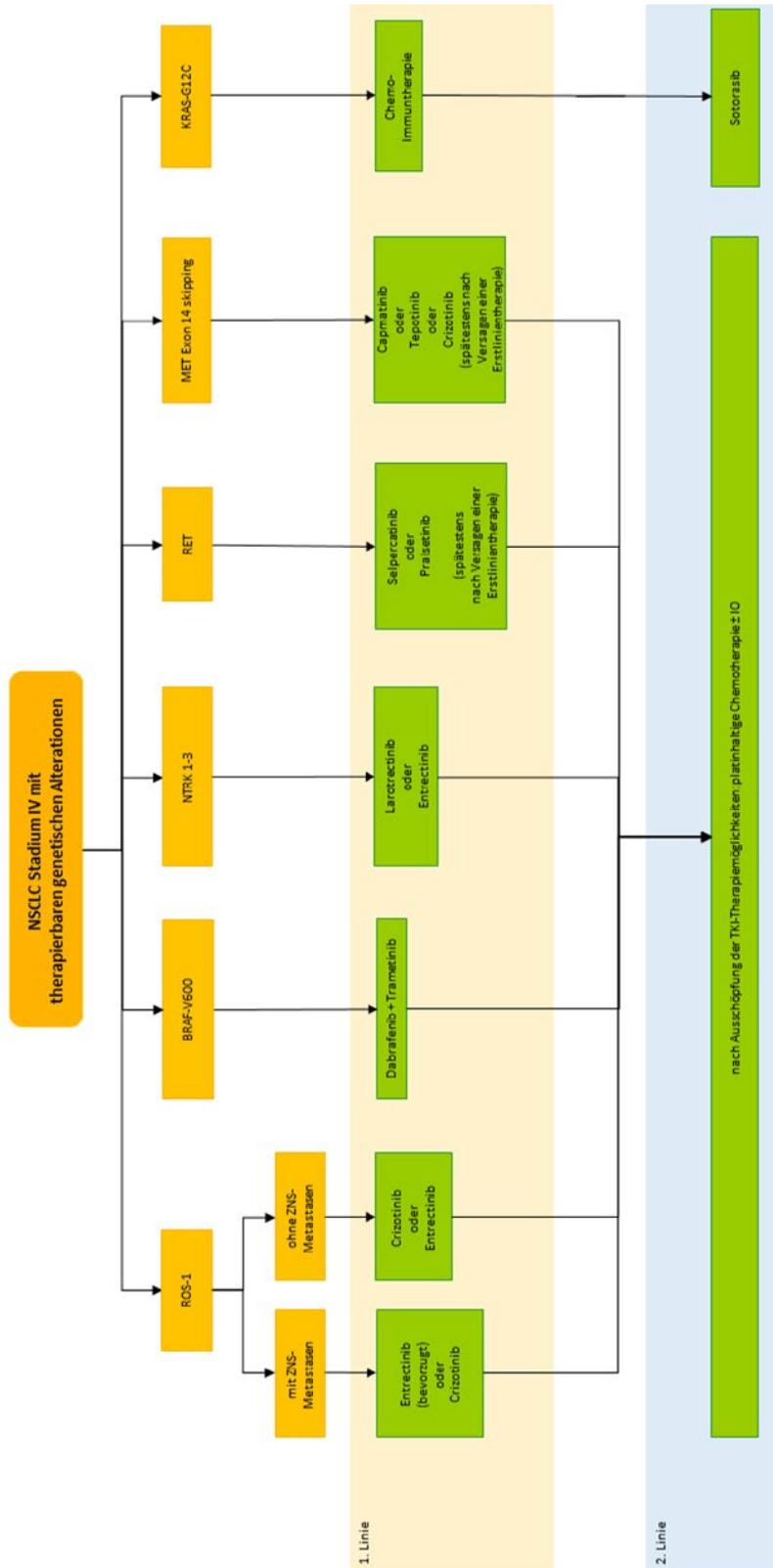


Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS

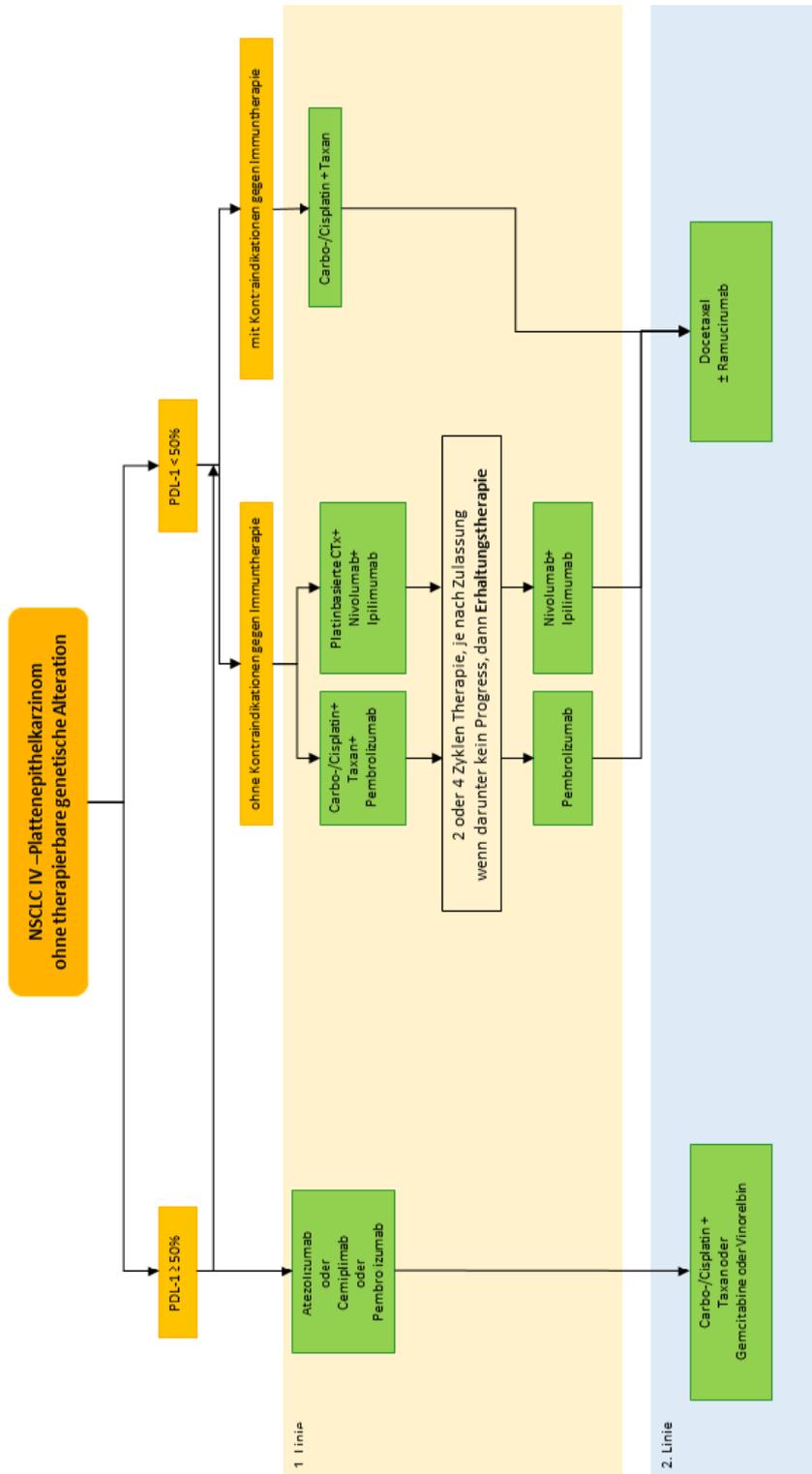


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [3].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.

- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

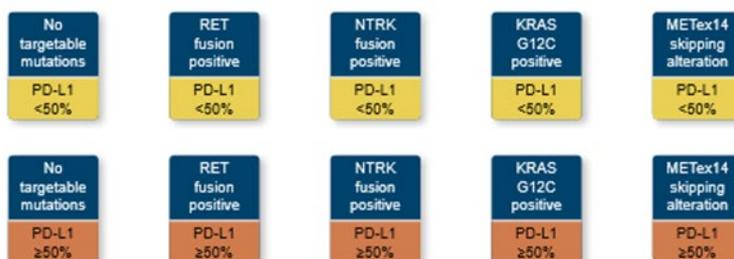
We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/treatment-pathways-11189888173>

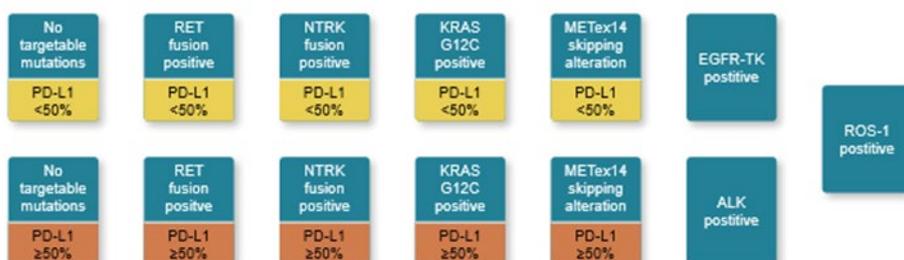
Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options

22 September 2022

Squamous pathways



Non-squamous pathways



Click on any of the starting points to go to the page showing that care pathway



To return to this page, click on the home icon at the top left of any page



Grey box: funded by Cancer Drugs Fund

TA000

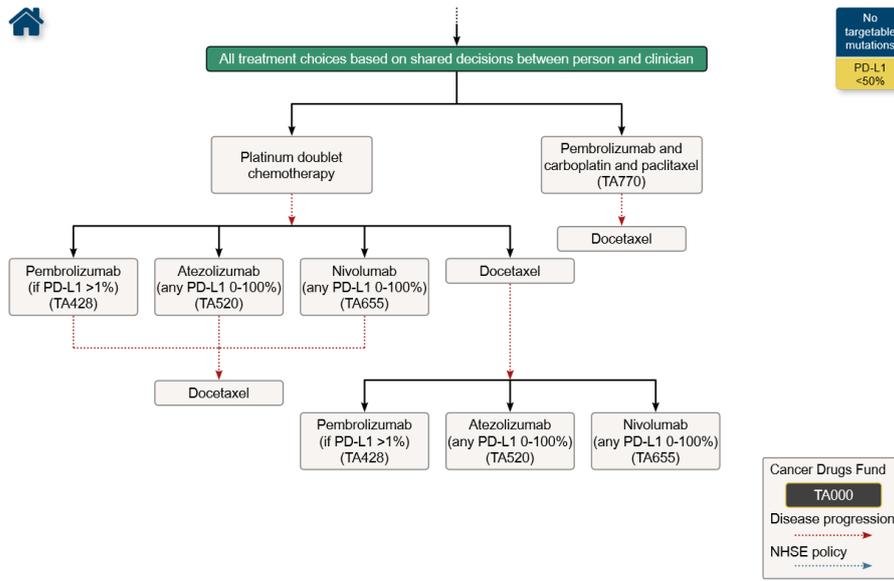
Red arrows indicate disease progression

Blue arrows indicate NHSE policy

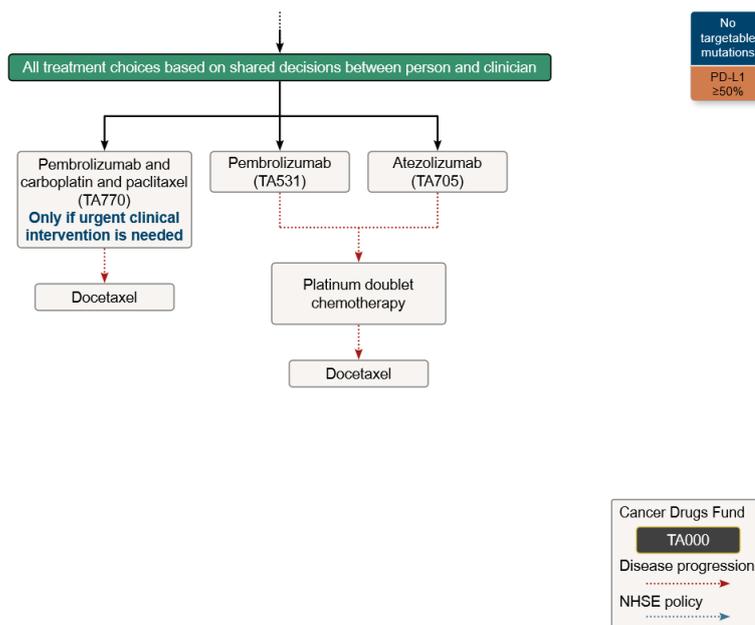
Methodikernmerkung: Aufgrund besserer Übersicht werden in der Evidenzsynopse die Behandlungspfade NSCLC mit seltener Treibermutation (<10%) nicht dargestellt

Squamous non-small-cell lung cancer

No targetable mutations, PD-L1 less than 50%

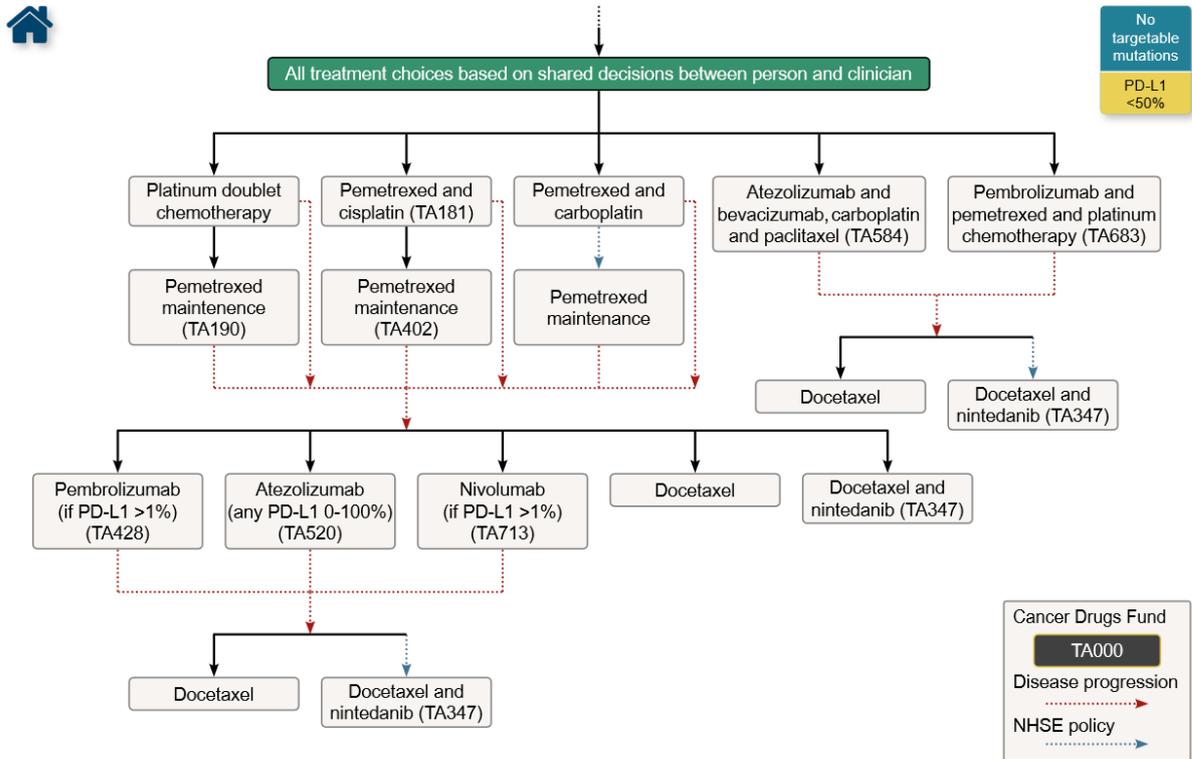


No targetable mutations, PD-L1 50% or more

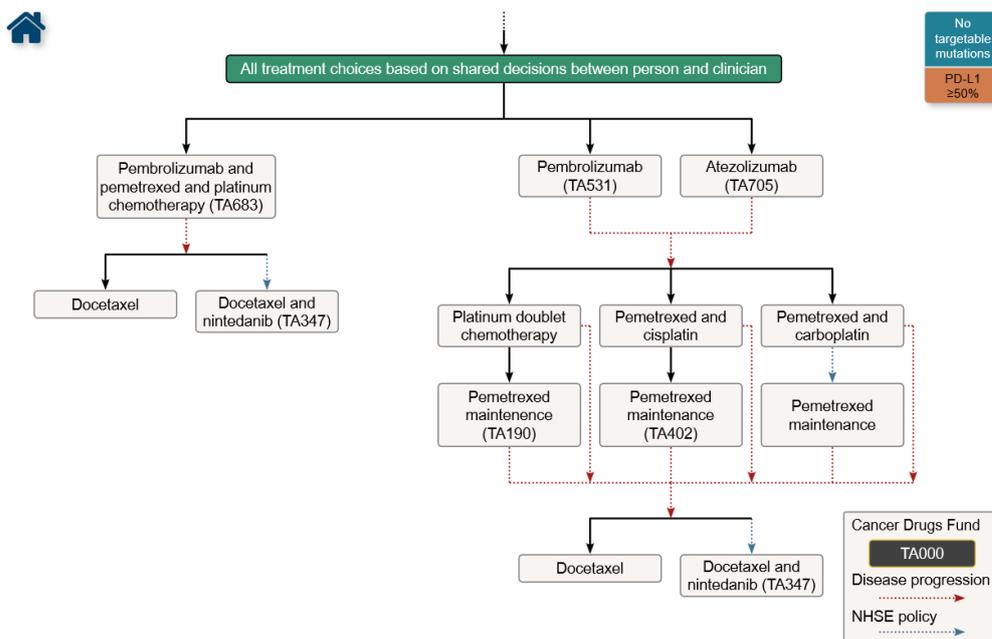


Non-squamous non-small-cell lung cancer

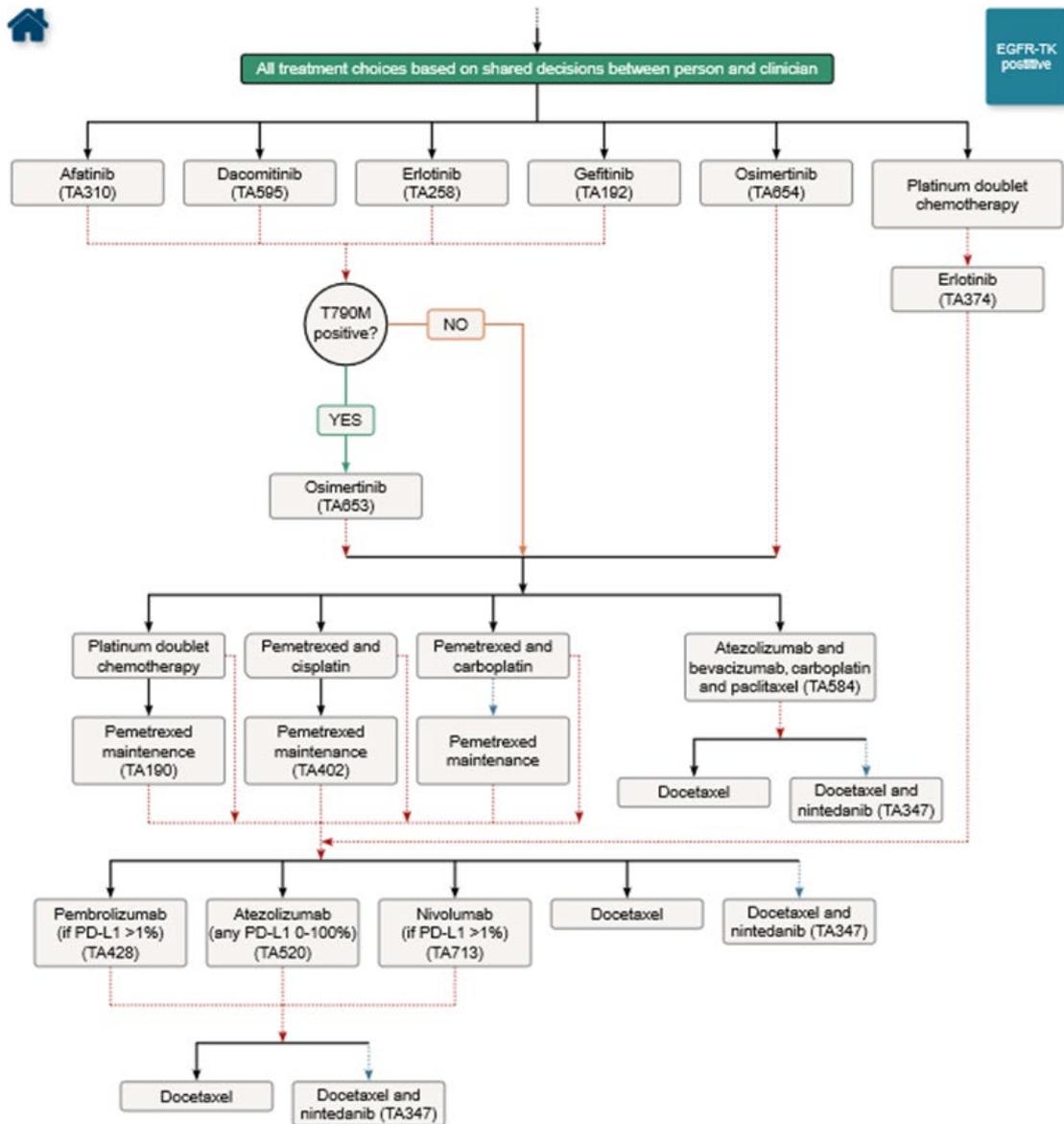
No targetable mutations, PD-L1 less than 50%



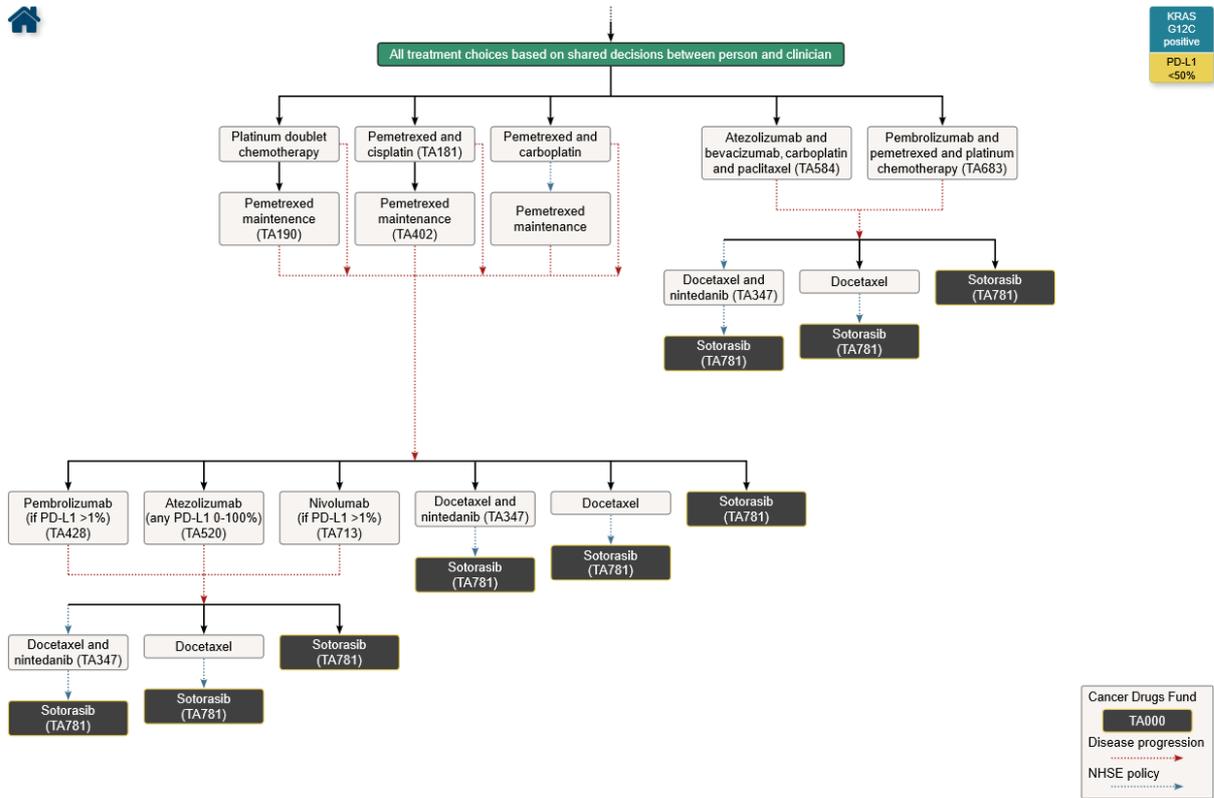
No targetable mutations, PD-L1 50% or more



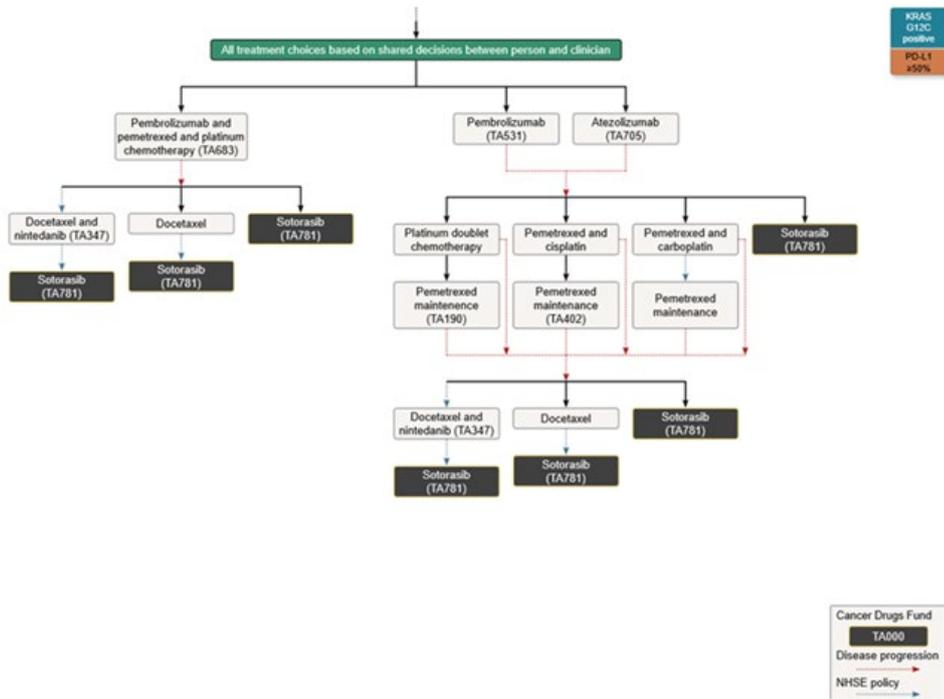
EGFR-TK positive



KRAS G12C positive, PD-L1 less than 50%



KRAS G12C positive, PD-L1 50% or more



Singh N et al., 2023 [8].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline Version 2023.1

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2020 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version 2022.02 von Owen DH et al., 2023 [5]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to November 30, 2022

LoE/GoR

TABLE A1. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects
	All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists
	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Empfehlungen

Updates

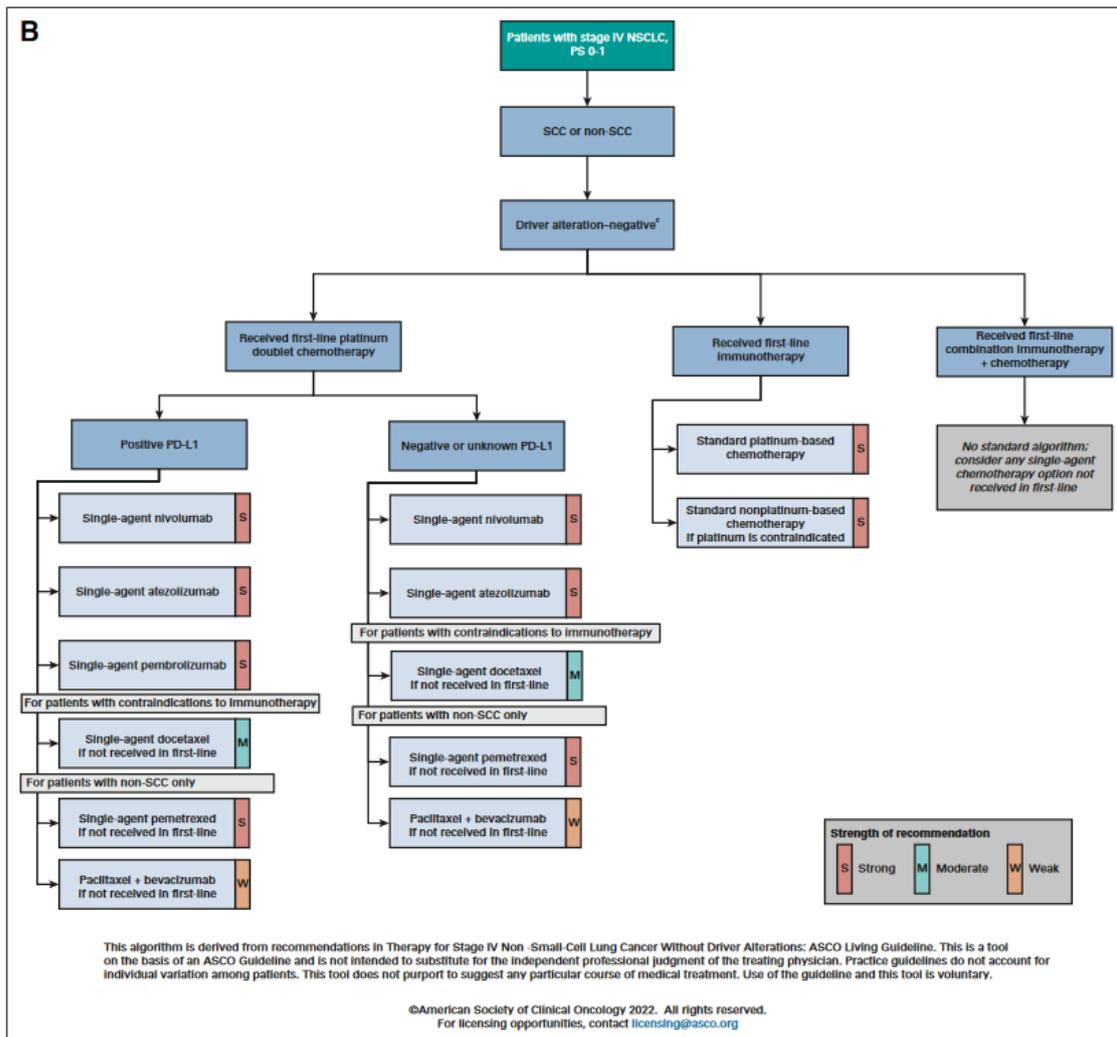
- Version 2022.2:

- Recommendation 7.2: Bevacizumab should not be added to pemetrexed plus carboplatin or given as maintenance with pemetrexed for patients who do not have contraindications to bevacizumab. Note that first-line platinum chemotherapy alone without immunotherapy is not considered standard of care but may be considered in patients ineligible for immunotherapy (Type: Evidence based, harms outweigh benefits; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- Version 2023.1:
 - Recommendation 2.8: For patients with non-SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer cemiplimab plus chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
 - Recommendation 2.9: For patients with non-SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
 - Recommendation 4.6: For patients with SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer cemiplimab plus chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
 - Recommendation 4.7: For patients with SCC, PD-L1 TPS 0%-49% and PS 0-1, clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

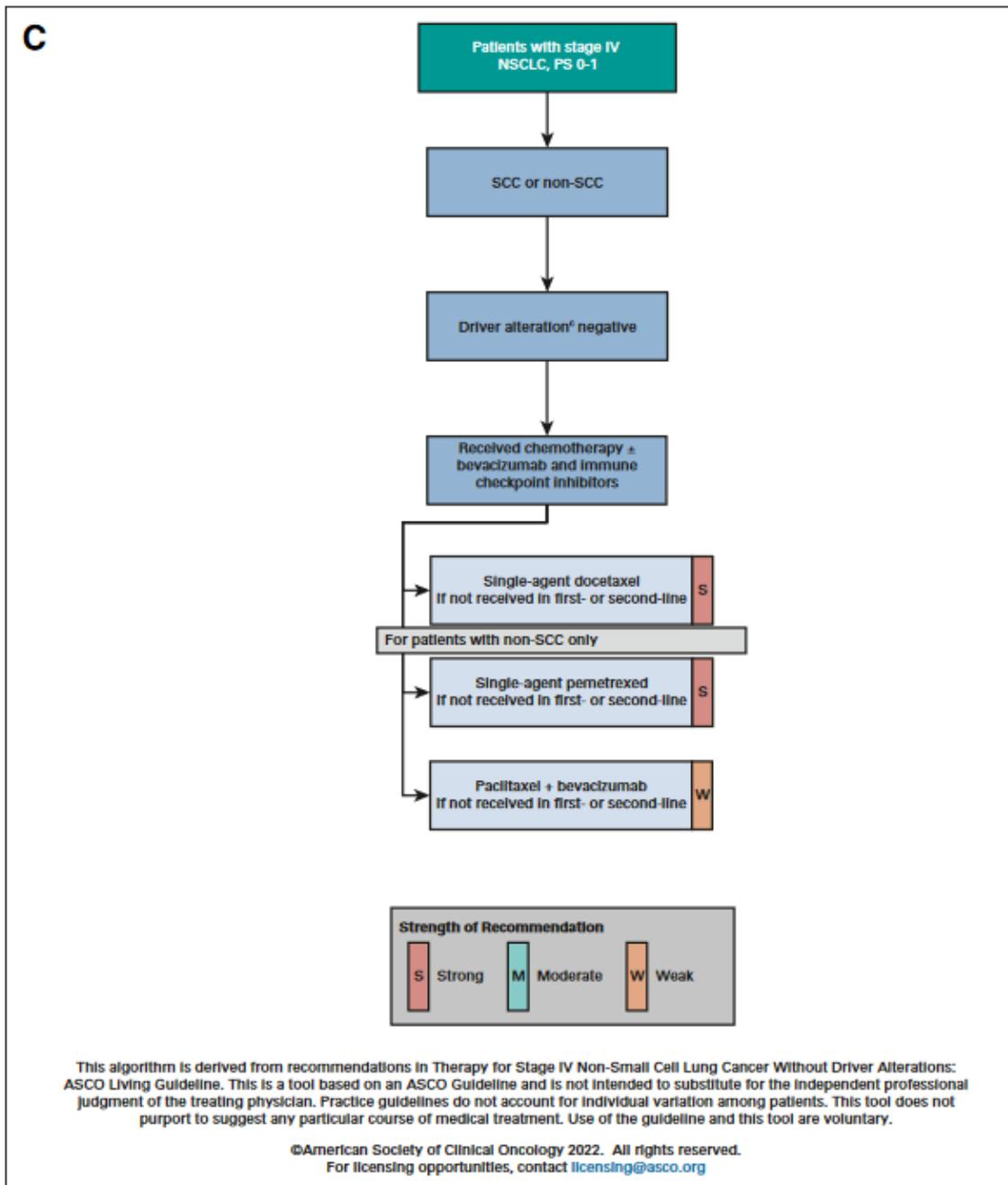
<p>No changes (therefore, carried over from 2017)</p> <p>Recommendation B1. Squamous and nonsquamous and negative/unknown <i>EGFR</i> mutation, <i>ALK</i> or <i>ROS1</i> gene rearrangement.</p> <p>i. For patients who received first-line chemotherapy and have not received prior immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should use single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab in patients with positive tumor PD-L1 expression (TPS \geq 1%, 22C3 assay), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> <p>ii. For patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS < 1%) who received first-line chemotherapy, clinicians should use single-agent nivolumab or atezolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> <p>iii. There are insufficient data to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the second-line setting.</p> <p>iv. For patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, clinicians should offer standard platinum-based chemotherapy as outlined in the 2015 update (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong), or nonplatinum-based two-drug therapy if platinum contraindicated as outlined in the 2015 update (type: informal consensus; benefits outweigh harms; evidence quality: low; strength of recommendation: strong)</p> <p>v. For patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended as second-line therapy (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate)</p> <p>Nonsquamous only</p> <p>vi. Patients with non-SCC who have not previously received pemetrexed-based first-line or maintenance therapy should be offered pemetrexed second line (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p>	<p>5.1. In addition to previously recommended regimens, for patients with non-SCC who received an ICI and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p>
<p>The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination on the basis of age alone. This recommendation has not changed. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC</p> <p>Recommendation C1. For the majority of patients who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel in the third-line setting (type: informal consensus; benefits outweigh harms; evidence quality: low; strength of recommendation: strong)</p> <p>Recommendation D1. Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care</p>	<p>No change</p> <p>6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and ICI therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> <p>No change</p>

NOTE. Recommendations from 2017 and earlier that were not updated in 2020 are not included in this table.
 Abbreviations: ICI, immune checkpoint inhibitor; non-SCC, nonsquamous cell carcinoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand-1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.





(B) Third-line treatment options for patients with stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations



(C) Third-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations

Singh N et al., 2023 [7].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1

Zielsetzung/Fragestellung

- To provide evidence-based recommendations updating the 2021 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC) with driver alterations.
- This version of the stage IV NSCLC with driver alterations living guideline reviews new evidence to assess if recommendations are up to date.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version 2022.02 von Owen DH et al., 2023 [4]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to November 30, 2022

LoE/GoR

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects
	All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists
	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Empfehlungen

Updates

- Version 2022.2:
 - Recommendation 15.1: For patients with advanced NSCLC and an activating HER2 (ERBB2) mutation, as detected by an US Food and Drug Administration–approved test, and who have received prior systemic therapy, clinicians may offer treatment (monotherapy) with trastuzumab deruxtecan (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)
 - Recommendation 16.1: For patients with advanced NSCLC and a KRAS-G12C mutation who have received prior systemic therapy, clinicians may offer treatment (monotherapy) with sotorasib (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)
- Version 2023.1
 - Recommendation 16.2: For patients with advanced NSCLC and a KRAS G12C mutation who have received prior systemic therapy with chemotherapy and anti–programmed death (ligand)-1 therapy, clinicians may offer treatment (monotherapy) with adagrasib (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak)



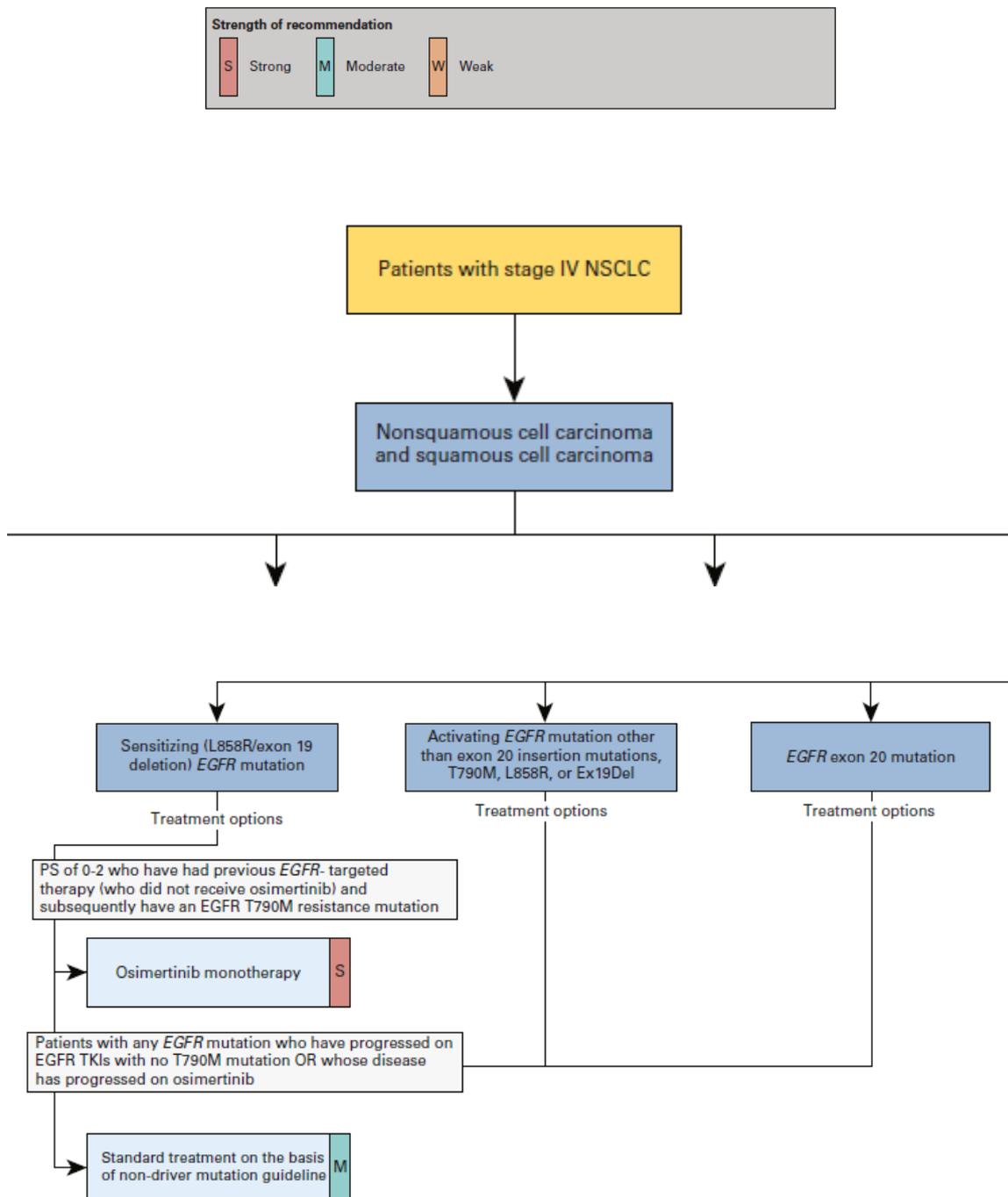
Clinical Question (CQ)	2021 Recommendation	2022 Recommendation
<p>CLINICAL QUESTION A2.a.1. What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a sensitizing <i>EGFR</i> mutation who received a first-line <i>EGFR</i> TKI and experienced disease progression?</p>	<p>Recommendation 2.1: For patients with a sensitizing (L858R/Ex19del) <i>EGFR</i> mutation with stage IV NSCLC and a PS of 0-2 who have had previous <i>EGFR</i>-targeted therapy (except osimertinib) and subsequently have an <i>EGFR</i> T790M resistance mutation, clinicians should recommend osimertinib (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)</p> <p>Recommendation 2.2: For patients with any <i>EGFR</i> mutation who have progressed on <i>EGFR</i> TKIs with no T790M mutation OR whose disease has progressed on osimertinib, clinicians may treat on the basis of the non-driver mutation guidelines (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
<p>What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with <i>ALK</i> rearrangement with progression after first-line crizotinib?</p>	<p>Recommendation 4.2: For patients with an <i>ALK</i> rearrangement, a PS of 0-2, and have previously received crizotinib in the first-line setting, clinicians should offer alectinib, brigatinib, or ceritinib in the second-line setting (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong)</p>	No change
<p>What is the most effective second- or third-line therapy for patients with stage IV NSCLC with <i>ALK</i> gene rearrangement and PS 0-2?</p>	<p>Recommendation 4.1: For patients with an <i>ALK</i> rearrangement, a PS of 0-2, and have previously received alectinib or brigatinib, clinicians may offer lorlatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 4.3: For patients with an <i>ALK</i> rearrangement, a PS of 0-2, and have received prior crizotinib in the first-line setting and either alectinib, brigatinib, or ceritinib in the second-line setting, clinicians may offer lorlatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or clinicians may offer standard therapy following the non-driver mutation guideline in the third-line setting (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)</p>	No change
<p><i>ROS1</i> rearrangement – What is the most effective second-line therapy for patients with <i>ROS1</i> rearrangement?</p>	<p>Recommendation 6.1: For patients with <i>ROS1</i> rearrangement, a PS of 0-2, and previously treated with <i>ROS1</i> targeted therapy, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 6.2: For patients with <i>ROS1</i> rearrangement, a PS of 0-2, and previously treated with nontargeted therapy first-line, clinicians may offer crizotinib or entrectinib or ceritinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
<p>What is the most effective therapy for patients with stage IV NSCLC and <i>BRAF</i> mutations who have received prior chemotherapy? CQ changed in 2020. What is appropriate second-line therapy and above for patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation?</p>	<p>Recommendation 8.1: For patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation who have had previous B-RAF/MEK-targeted therapy, clinicians should offer standard first-line therapy following the non-driver alteration guideline (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 8.2: For patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation who have had previous chemotherapy or chemotherapy/immunotherapy, clinicians may offer dabrafenib/trametinib (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or dabrafenib alone (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak) or vemurafenib (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)</p> <p>Recommendation 8.3: For patients with a <i>BRAF</i> V600E mutation who have had previous chemotherapy, immunotherapy, and <i>BRAF</i>-targeted therapy, clinicians should offer treatment following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 8.4: For patients with <i>BRAF</i> mutations other than <i>BRAF</i>V600E mutations, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutation guidelines (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change

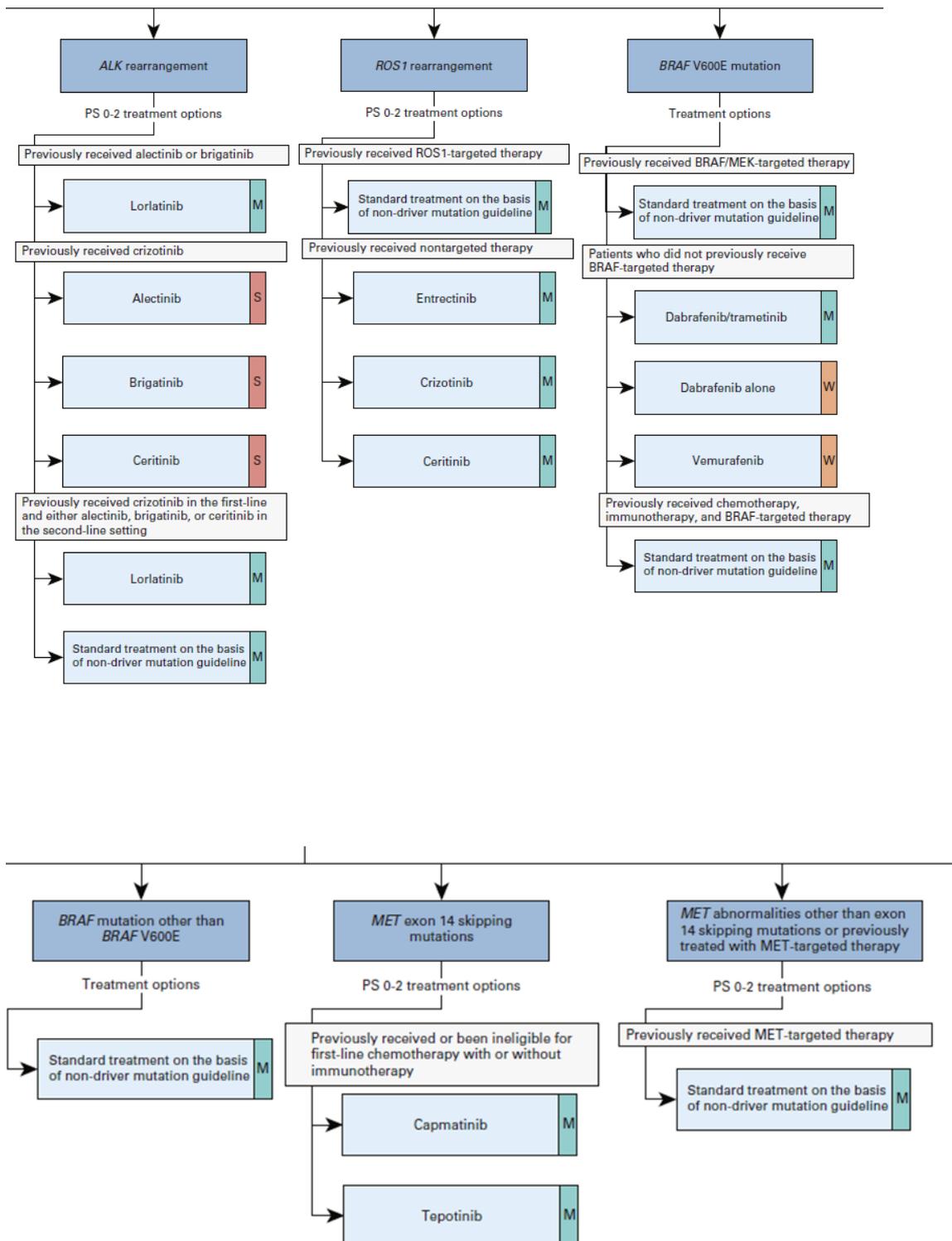
(continued on following page)

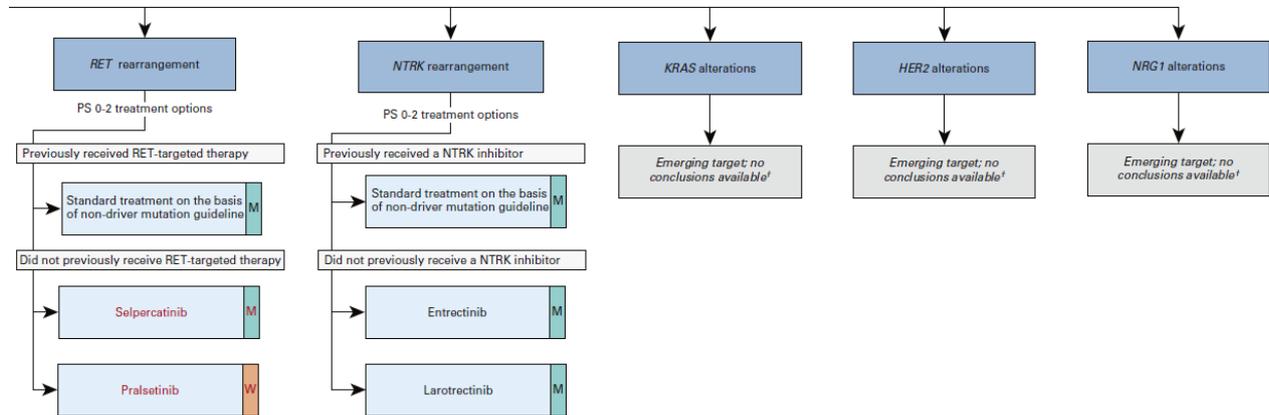


Clinical Question (CQ)	2021 Recommendation	2022 Recommendation
What is the optimal second-line therapy for patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation?	<p>Recommendation 10.1: Patients with <i>MET</i> abnormalities other than exon 14 skipping mutations, a PS of 0-2, or those previously treated with <i>MET</i> targeted therapy, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutations guidelines (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 10.2: For patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation, a PS of 0-2, and who have previously received or been ineligible for first-line chemotherapy with or without immunotherapy therapy, clinicians may offer <i>MET</i> targeted therapy with capmatinib or tepotinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with <i>RET</i> rearrangement with a PS 0-2?	<p>Recommendation 12.1: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have had previous <i>RET</i>-targeted therapy, clinicians may offer treatment per the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 12.2: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have not received <i>RET</i>-targeted therapy, clinicians may offer selpercatinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 12.3: For patients with <i>RET</i> rearrangement, if <i>RET</i>-targeted therapy was not given in the first-line setting, clinicians may offer pralsetinib⁹ (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak)</p>	<p>Recommendation 12.1: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have had previous <i>RET</i> targeted therapy, clinicians may offer treatment per the non-driver mutation guideline (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate; no change)</p> <p>Recommendation 12.2: For patients with <i>RET</i> rearrangement who have not received <i>RET</i> targeted therapy, clinicians may offer selpercatinib (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate) or pralsetinib (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak; combination of recommendations 12.2 and 12.3)</p>
What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a <i>NTRK</i> rearrangement and PS 0-2?	<p>Recommendation 14.1: For patients with <i>NTRK</i> fusion previously treated with a <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians may offer standard therapy following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p> <p>Recommendation 14.2: For patients with <i>NTRK</i> fusion previously treated lung cancer who have not received an <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians may offer entrectinib or larotrectinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)</p>	No change
What is the most effective third-line therapy for patients with tumor <i>EGFR</i> -sensitizing mutation-positive status who have had prior platinum-based chemotherapy and <i>EGFR</i> TKI?	See second line above	No change

Second- and third-line Treatment options for patients with stage IV NSCLC with driver alterations (Abbildung fortsetzend)







Passiglia F et al., 2020 [6].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung nicht angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht erwähnt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angabe zu Gültigkeit bzw. Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019

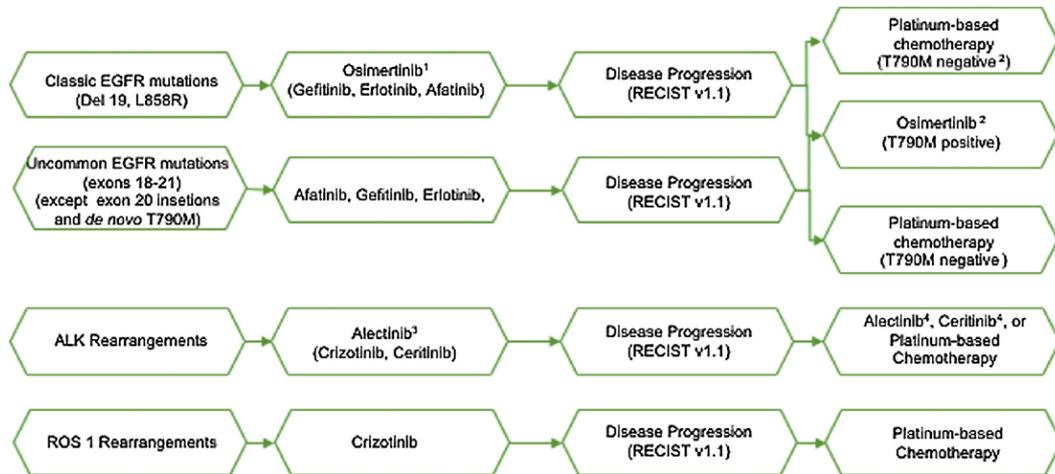
LoE/GoR

- The global quality of evidence was defined as follow:
 - High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
 - Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.

- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.
- The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):
 - Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
 - Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
 - Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

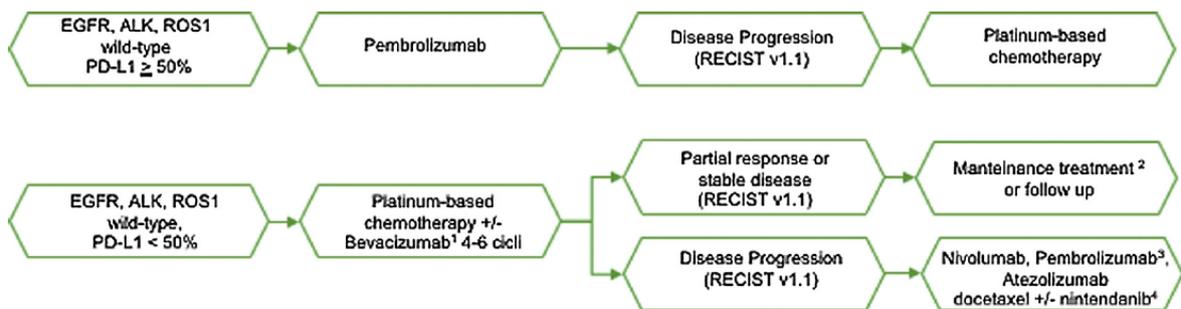
Empfehlungen

- For patients with metastatic NSCLC harboring EGFR mutations, who experienced radiological progression to first/second generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy). (GRADE: Very low; Strength of recommendation: Strong for)
- For patients with metastatic NSCLC harboring ALK rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy. (GRADE: Low; Strength of recommendation: Strong for)
- For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option. (GRADE: Low; Strength of recommendation: Conditional for)
- For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS ≥ 1 %), should be considered as a treatment of choice. (GRADE: Moderate; Strength of recommendation: Strong for)
- For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option. (GRADE: Very low; Strength of recommendation: Conditional for)



1. Osimerlinib superior to Gefitinib/Erlotinib in randomized clinical trial
2. Patients with disease progression to Gefitinib, Erlotinib, o Afatinib
3. Alectinib superior to Crizotinib in randomized clinical trials
4. Patientst with disease progression to Crizotinib

Fig. 1. Treatment algorithm of oncogene-addicted advanced NSCLC



1. Non-squamous NSCLC
2. Pemetrexed maintenance, only in non-squamous NSCLC
3. Only if PD-L1 \geq 1%
4. Only in lung adenocarcinoma.

Fig. 2. Treatment algorithm of non oncogene-addicted advanced NSCLC

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	[mh ^"Lung Neoplasms"]
3	{OR #1-#2}
4	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	nsclc*:ti,ab,kw
8	{OR #3, #6-#7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr]
2	(((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR

#	Suchfrage
	review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy/drug therapy
3	Medical Oncology/methods/standards
4	(((non[tiab] AND small[tiab] OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab]
5	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	lung[ti] AND #5
7	(#4 AND #5) OR #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane

#	Suchfrage
	database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
3. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.03.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
4. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2022;JCO2202124.
5. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2022;40(28):JCO2202121.
6. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 2020;146:102858.
7. **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leighl NB, Mamdani H, Phillips T, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. J Clin Oncol 2023;JCO2300281.
8. **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leighl NB, Mamdani H, Phillips T, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. J Clin Oncol 2023;JCO2300282.
9. **Tartarone A, Roviello G, Lerosé R, Roudi R, Aieta M, Zoppoli P.** Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Future Oncol 2019;15(20):2423-2433.

10. **Wu FZ, Song JJ, Zhao ZW, Huang XF, Mao JT, Tu JF, et al.** The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis. *Math Biosci Eng* 2019;16(6):7921-7933.
11. **Wu LG, Zhou DN, Wang T, Ma JZ, Sui H, Deng WL.** The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(12):e25145.
12. **Wu S, Wang L, Li W, Chen B, Liu Y, Wang H, et al.** Comparison between the first-line and second-line immunotherapy drugs in the progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2021;10(2):1717-1726.
13. **Xu Z, Yi F, Yu D, Xu J, Wei Y, Zhang W.** Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(2):629-642.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo