

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tucatinib (TUKYSA®)

Seagen Germany GmbH

Modul 3 A

Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

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

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	98
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	110
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	115
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	118
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	119
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	122
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	122
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	133
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	134
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	134
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	135
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	136
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	137
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	138

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs.....	13
Tabelle 3-2: Auf Trastuzumab Emtansin folgende Behandlungsschemata gemäß einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers (2020).....	16
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Phase-2 RCT CEREBEL zu OS und PFS.....	18
Tabelle 3-4: Einteilung der Tumorstadien des Brustkrebses nach UICC.....	23
Tabelle 3-5: Periodenprävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für Deutschland (2016), RKI.....	31
Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2026.....	33
Tabelle 3-7: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD C50) in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2026.....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-9: Anzahl HER2-gerichteter Therapielinien bei HER2-positiven Patienten der PRAEGNANT-Studie.....	39
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anhand publizierter Daten.....	40
Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anhand einer Kassendatenanalyse.....	43
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	66
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	72
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-17: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	98
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	102
Tabelle 3-20: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prämedikation.....	104

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	105
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung	106
Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr	106
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	110
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung	134
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	137

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 10.000 Einwohner und Jahr), für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland 2015–2016.....	29
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50), Deutschland 1999–2016/2017 und Prognose der Inzidenz bis 2020.....	30
Abbildung 3-3: 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50), Fallzahlen für Deutschland (2004-2016).....	31
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Herleitung Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ..	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBC	<i>Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry</i>
CHMP	Komitee für Humanarzneimittel
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogen-Rezeptor (<i>Estrogene Receptor</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HER2+	HER2-positiv
HR	Hormonrezeptor
HR+	HR-positiv
i.v.	Intravenös
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10</i>
IHC	Immunhistochemie

Abkürzung	Bedeutung
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
ISH	In-situ Hybridisierung
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NT-3	Neutrophin-3
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall survival</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free survival</i>)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PRAEGNANT	<i>Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced / Metastatic Setting</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	<i>Triple negative breast cancer</i>
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tucatinib wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens

2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ist aus Sicht der Seagen Germany GmbH:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

In der in Modul 4 des vorliegenden Dossiers beschriebenen und dargestellten pivotalen RCT HER2CLIMB wird die zVT umgesetzt als Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 07.05.2020 fand unter der Vorgangsnummer 2020-B-053 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde im Rahmen der Beratung vom G-BA bestimmt [1]:

„Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben¹“

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- *Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder*
- *Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab“*

Mit Schreiben vom 13.10.2020 informierte der G-BA über folgende Änderung der zVT [2]:

„Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenen inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben¹“

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

¹ Im Vergleich zum Wortlaut des geplanten Anwendungsgebiets zum Zeitpunkt der Beratung, wurden bei der Zulassung von Tucatinib minimale und lediglich klarstellende Änderungen vorgenommen: Das zugelassene

- *Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder*
- *Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)“*

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

Gemäß der in § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Hinsichtlich der Kriterien 1 bis 3 ist die im Beratungsgespräch erläuterte zVT-Herleitung des G-BA aus Sicht der Seagen Germany GmbH grundsätzlich nachvollziehbar [1, 3]. Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4, d. h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Anwendungsgebiet lautet: TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Die Auffassung der Seagen Germany GmbH zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse begründet sich im Wesentlichen darauf, dass:

- A. im Anwendungsgebiet von Tucatinib eine allgemeine Standardtherapie fehlt
- B. gemäß einer aktuellen Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers (N = 85) im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt wird, wobei Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit einer ähnlichen Häufigkeit zum Einsatz kommt wie Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie
- C. in der RCT der Phase-2 CEREBEL (N = 540) bezogen auf die Gesamtpopulation mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ein numerischer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet wurde [4].

Unter diesen im Folgenden Abschnitt näher erläuterten Gesichtspunkten ist aus Sicht der Seagen Germany GmbH die vom G-BA bestimmte zVT zu erweitern auf:

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

A: Fehlen einer einzelnen Standardtherapie

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib, d. h. für Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, existiert keine allgemeine Standardtherapie.

Das Fehlen einer einzelnen Standardtherapie geht aus dem Bewertungsbericht des Komitees für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu Tucatinib hervor [5]:

„In the targeted patient population, who have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens, there are no standard of care. Available therapy would typically consist of chemotherapy in monotherapy in combination with trastuzumab, but no single regimen is approved for the applied treatment setting after treatment with trastuzumab, pertuzumab and TDM-1.“

Zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wird in den relevanten aktuellen Leitlinien grundsätzlich eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen [6-11]. Zu Beginn der Therapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs wird regelhaft zunächst Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab und einem Taxan, gefolgt von Trastuzumab Emtansin empfohlen [6-11].

Insbesondere für Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, lässt sich aus den vorliegenden RCT-Daten keine allgemeine Standardtherapie ableiten.

Die in Tabelle 3-1 zusammengefassten Leitlinienempfehlungen für diese Situation umfassen in Abhängigkeit der Vortherapie, insbesondere Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib, Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin.

Tabelle 3-1: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs

Behandlungsschema	AGO (2020)	AWMF S3 (2020)	DGHO (2018)	ESMO (2020)	ASCO (2018)	NCCN (2021)
Trastuzumab + Pertuzumab + Taxan	↑ ⁽¹⁾	↑ ⁽¹⁾	↑ ⁽¹⁾	↑↑ ⁽¹⁾	↑↑ ⁽¹⁾	↑↑ ⁽¹⁾
Trastuzumab Emtansin	↑↑ ⁽²⁾	→ ⁽²⁾	↑ ⁽²⁾	↑↑ ⁽²⁾	↑ ⁽²⁾	↑↑ ⁽²⁾
Lapatinib + Capecitabin	↑	/	↑	→	→	↑
Lapatinib + Trastuzumab	↑ ⁽³⁾	/	/	↑ ⁽⁴⁾	→	↑
Trastuzumab + Chemotherapie	↑	/	/	↑↑	→	↑
Trastuzumab + Capecitabin	/	/	/	↑↑	/	↑
Trastuzumab + Pertuzumab	↑	/	/	↑ ⁽⁴⁾	/	/
Trastuzumab + Vinorelbin	/	/	/	↑↑	/	↑
Trastuzumab + Taxan	/	/	/	↑↑	/	↑
Trastuzumab + Eribulin	/	/	/	↑↑	/	/
Trastuzumab + Anthracyclin	/	/	/	↑↑	/	/
Trastuzumab + Gemcitabin	/	/	/	↑↑	/	/
Trastuzumab + Platin	/	/	/	↑↑	/	/
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	/	/	/	↑	/	↑
Trastuzumab Deruxtecan	→	/	/	↑	/	↑
Neratinib + Capecitabin	/	/	/	-	/	↑

Behandlungsschema	AGO (2020)	AWMF S3 (2020)	DGHO (2018)	ESMO (2020)	ASCO (2018)	NCCN (2021)
Lapatinib + Vinorelbin	→	/	/	/	/	
Trastuzumab + Vinorelbin + Everolimus	→	/	/	/	/	/
Trastuzumab + Abemaciclib + Fulvestrant	→	/	/	/	/	/
Experimentelle HER2-gerichtete Regime	↑	/	/	→	/	/
Anti-Hormon- therapie ⁽⁵⁾	/	/	/	(→)	→	/
Magretuximab + Chemotherapie	/	/	/	-	/	/

†† = starke Empfehlung; † = Empfehlung; → = schwache Empfehlung; - = explizit keine Empfehlung; / = nicht aufgeführt
 (1) Patienten, die Trastuzumab + Pertuzumab + Taxan noch nicht erhalten haben
 (2) Patienten, die Trastuzumab Emtansin noch nicht erhalten haben
 (3) Patienten mit HR-negativem Mammakarzinom
 (4) Für Patienten mit ER-positivem / HER2-positivem Mammakarzinom und endokriner Erstlinientherapie
 (5) Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom
 AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften, AGO = Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; ASCO = *American Society for Clinical Oncology*; NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR = Hormonrezeptor; ER = Östrogen-Rezeptor
 Quellen: AGO (2020) [8]; AWMF (2020) [7]; DGHO (2018) [10]; Cardoso (2020) [11]; Giordano (2018) [6]; NCCN (2020) [9]

Da aus der vorhandenen klinischen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableitbar ist, die regelhaft gegenüber anderen zu präferieren wäre, werden die verschiedenen Behandlungsschemata in allen Leitlinien gleichermaßen und unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen. Daraus wird deutlich, dass eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht.

Das am 06.08.2020 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Tucatinib unterstreicht das Fehlen adäquater, zugelassener Therapieoptionen. So gehört gemäß § 21 Abs 2 Nr. 6 AMG i.V.m. Artikel 83 (2) der Verordnung (EG) 726/2004 zu den Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm, dass die betroffenen Patienten **mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt** werden können.

Zusammenfassend existiert im Anwendungsbiet von Tucatinib mangels klinischer Evidenz keine allgemeine Standardtherapie. Die in den aktuellen Leitlinien gleichwertige empfohlenen Therapieregime lassen sich am besten zusammenfassen als eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie, wobei die Auswahl der Therapie sich nach der Vortherapie der Patienten richtet.

B: Versorgungsrealität in Deutschland

Verlässliche und aktuelle Daten zur Versorgungsrealität von vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebses in Deutschland sind auch vor dem Hintergrund der relativ geringen Größe der Zielpopulation (s. Abschnitt 3.2) limitiert. Einen guten Einblick in den Versorgungsalltag der mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet von Tucatinib liefert eine aktuelle Auswertung des in Deutschland ansässigen prospektiven Registers PRAEGNANT [12]. In die PRAEGNANT-Studie wurden zwischen Juli 2014 und Datenbankschluss der aktuellen Auswertung im Januar 2019 insgesamt 2.932 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs an 52 Zentren in Deutschland eingeschlossen.

Für die aktuelle Auswertung wurden Patienten mit bestätigtem positivem HER2-Status (N = 654) aufgegriffen, die bereits Trastuzumab Emtansin erhalten hatten (N = 221) und für die sowohl das Ende der Trastuzumab-Emtansin Behandlung als auch eine Folgetherapie dokumentiert war (N = 123). Um dem prospektiven Charakter der Analyse gerecht zu werden, wurden im letzten Schritt nur solche Patienten ausgewählt, welche die direkt auf Trastuzumab Emtansin folgende Therapie nicht später als 90 Tage nach Einschluss in die Studie begonnen hatten (N = 85).

Wie in Abschnitt Modul 4 4.3.2.1.2 näher beschrieben, zeichnete sich das untersuchte Patientenkollektiv des PRAEGNANT-Registers hinsichtlich zentraler Baselinecharakteristika wie Alter und ECOG-Status durch eine gute Vergleichbarkeit mit den Patienten in der zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin herangezogenen pivotalen Studie HER2CLIMB aus.

Die direkt nach Trastuzumab Emtansin eingesetzten Therapieregime gemäß der Auswertung des PRAEGNANT-Registers sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen zum einen eine breite Variabilität der eingesetzten Behandlungsschemata im Versorgungsalltag von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, bei denen Trastuzumab Emtansin bereits ausgeschöpft ist. Des Weiteren waren die beiden am häufigsten als Folgetherapie nach Trastuzumab Emtansin dokumentierten HER2-gerichteten Behandlungsschemata Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie (bei 24,7 % der Patienten) sowie mit ähnlicher Häufigkeit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie (bei 20,0 % der Patienten).

Tabelle 3-2: Auf Trastuzumab Emtansin folgende Behandlungsschemata gemäß einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers (2020)

Behandlungsschema	N = 85 n (%)
Lapatinib + Chemotherapie	21 (24,7)
Trastuzumab + Chemotherapie	17 (20,0)
Chemotherapie	10 (11,8)
Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	10 (11,8)
Lapatinib + Trastuzumab	6 (7,1)
Trastuzumab	4 (4,7)
Klinische Studie	4 (4,7)
Anti-Hormontherapie	3 (3,5)
Unbekannt	3 (3,5)
Lapatinib + Anti-Hormontherapie	1 (1,2)
Lapatinib + Trastuzumab + Chemotherapie	1 (1,2)
Pertuzumab + Trastuzumab	1 (1,2)
Trastuzumab Emtansin + Pertuzumab	1 (1,2)
Trastuzumab Emtansin + Pertuzumab + Chemotherapie	1 (1,2)
Trastuzumab Emtansin + Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	1 (1,2)
Trastuzumab + Anti-Hormontherapie	1 (1,2)
N = Anzahl Patienten in der Studie, n = Anzahl Patienten mit Ereignis Quelle: Laakmann et al. (2020) [12]	

Eine Limitation der dargestellten Analyse des PRAEGNANT-Registers stellt der relativ geringe Umfang der untersuchten Stichprobe (N = 85) dar. Insbesondere aufgrund der Aktualität der Daten, der prospektiven Herangehensweise und der multizentrischen Durchführung der PRAEGNANT-Studie handelt es sich aus Sicht der Seagen Germany GmbH jedoch um die derzeit beste verfügbare Evidenz zum Versorgungsalltag von mehrfach vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs in Deutschland.

C: RCT-Daten zu Trastuzumab + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabin

In der dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden pivotalen Studie HER2CLIMB wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab und Capecitabin verglichen. Trastuzumab und Capecitabin stellt aus Sicht der Seagen Germany GmbH eine Umsetzung der zVT im Anwendungsgebiet von Tucatinib dar.

Aufgrund der abweichenden Auffassung des G-BA hinsichtlich der zVT wurde für die Nutzenbewertung von Tucatinib ergänzend zu den Ergebnissen der direkt vergleichenden Studie HER2CLIMB ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Zur Identifizierung potenziell geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich wurde eine systematische Recherche nach Studien mit dem Brückenkomparator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und der zVT des G-BA, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab durchgeführt. Methodik und Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Modul 4 des vorliegenden Dossiers ausführlich berichtet und diskutiert.

In der systematischen Recherche wurden drei RCT identifiziert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs vergleichen:

- CEREBEL (Phase-3 RCT; N = 540) [4]
- ELTOP (Phase-2 RCT; N = 86) [13]
- LANTERN (Phase-2 RCT; N = 30) [14].

Studien mit dem Brückenkomparator und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab wurden nicht identifiziert.

Für die Studie LANTERN sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) und zum progressionsfreiem Überleben aufgrund der unzureichenden Rekrutierung und der daraus resultierenden geringen Ereigniszahl nicht interpretierbar. Die ausschließlich in Japan durchgeführte Studie ELTOP wurde mangels Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland und aufgrund erheblicher methodischer Unsicherheiten ebenfalls nicht für den indirekten Vergleich herangezogen und wird daher auch im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Studie CEREBEL stellt trotz aus der Vortherapie der eingeschlossenen Patienten resultierenden Unsicherheiten (40 % der Patienten waren nicht mit Trastuzumab vorbehandelt) die methodisch beste verfügbare Evidenz für Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gegenüber der zVT des G-BA dar und wurde für den indirekten Vergleich mit HER2CLIMB in Modul 4 eingeschlossen.

In der Studie CEREBEL (N = 540) wurde bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens ein besseres Ergebnis erzielt als unter Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (Tabelle 3-1). Die in Modul 4 Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellten Ergebnisse zeigen außerdem ein insgesamt ausgeglichenes Sicherheitsprofil und bezogen auf die beobachteten statistisch signifikanten Unterschiede ausschließlich positive Effekte für die Trastuzumab-Kombination und zwar hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse „Übelkeit“ und „Ausschlag“.

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Phase-2 RCT CEREBEL zu OS und PFS

	Lapatinib + Capecitabin N = 271	Trastuzumab + Capecitabin N = 269
Gesamtüberleben		
Patienten mit Ereignis n (%)	70 (26)	58 (22)
HR [95 %-KI]	1,34 [0,95; 1,90]	
p-Wert	0,095	
Progressionsfreies Überleben		
Patienten mit Ereignis n (%)	160 (59)	134 (50)
HR [95 %-KI]	1,30 [1,04; 1,64]	
p-Wert	0,021	
Population: ITT-Population N = Anzahl Patienten in der Studie; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; Quelle: Pivot et al (2015) [4]		

Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Anwendungsgebiet von Tucatinib fehlt mangels Evidenz eine allgemeine Standardtherapie. In den aktuellen Leitlinien wird ein breites Spektrum HER2-gerichteter Therapien empfohlen, wobei die einzelnen Behandlungsschemata in allen Leitlinien gleichermaßen und unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen werden.

Die dargestellte, aktuelle und qualitativ hochwertige Auswertung des PRAEGNANT-Registers zeigt bei den Folgetherapien nach Trastuzumab Emtansin im Versorgungsalltag in Deutschland eine variable Therapielandschaft auf, in der Trastuzumab und Lapatinib, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie mit ähnlicher Häufigkeit eingesetzt werden. Weiterhin unterstützen die Ergebnisse der RCT CEREBEL die Wahl von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als Vergleichstherapie.

Vor diesem Hintergrund fasst sich die zVT im Anwendungsgebiet von Tucatinib aus Sicht der Seagen Germany GmbH als eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Der Komparator der pivotalen Studie HER2CLIMB Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin stellt eine adäquate Umsetzung dieser zVT dar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Tucatinib (TUKYSA®) entnommen.

Als Quelle für das Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-053) wurde die finale Fassung Niederschrift, die Recherche und Synopse der Evidenz zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fachabteilung Medizin des G-BA sowie das Schreiben des G-BA über eine Änderung des zVT vom 13.10.2020 herangezogen.

Zu gezielten Fragestellungen wurde jeweils eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt.

Aktuelle Leitlinien zur Therapie des Brustkrebses wurden in nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken recherchiert. Neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (Langversion 4.3 Februar 2020), herausgegeben durch das Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe, wurden aktuell gültige Leitlinien der Kommission Mamma in der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), der *European Society for Medical Oncology* (ESMO), der *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) und des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) herangezogen.

Eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern / Studienregisterdatenbanken nach Studien mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gegenüber der zVT aus Sicht des G-BA wurde im Rahmen des in Modul 4 des vorliegenden Dossiers beschriebenen und dargestellten indirekten Vergleichs durchgeführt. Methodik und Ergebnis der Recherche finden sich in Modul 4 Abschnitt 4.2 und 4.3.2.1.1 sowie Anhang 4-E.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.1.4 referenziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-053 Tucatinib zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-273-z Tucatinib zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2020-B-053 Tucatinib.
4. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. (2015): CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 33(14):1564-73.
 5. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Tukysa. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 6. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. (2018): Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 36(26):2736-40.
 7. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH) (2020): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.3 - Februar 2020. [Zugriff: 04.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
 8. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) (2020): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 30.07.2020]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
 9. National Comprehensive Cancer Network (2021): NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer - NCCN Evidence Blocks - Version 1.2021 - January 15, 2021. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
 10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGHSSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO) (2018): Mammakarzinom der Frau - Leitlinie (Stand: Januar 2018). [Zugriff: 04.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
 11. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. (2020): 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 31(12):1623-49.
 12. Laakmann E, Emons J, Taran F-A, Janni W, Uhrig S, Overkamp F, et al. (2020): Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 80(11):1134-42.
 13. Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A, Velikova G, Oughton JB, Murden G, et al. (2020): Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the

Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastuzumab (LANTERN): a Phase II Randomised Trial. *Clinical Oncology*; 32(10):656-64.

14. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. (2018): A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast (Edinburgh, Scotland)*; 40:67-75.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Allgemeiner Überblick über die Erkrankung

Der Begriff Brustkrebs beschreibt bösartige Tumore der Brust, die in den meisten Fällen im Gewebe der Milchgänge (duktale Karzinome) und seltener der Milchdrüsen (lobuläre Karzinome) entstehen. Die Kodierung nach ICD-10 erfolgt als C50.- (bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]) [1].

Brustkrebs ist mit zuletzt 69.000 Neuerkrankungen pro Jahr nicht nur die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, sondern auch die am häufigsten tödlich verlaufende. Ausgehend von aktuellen Datenauswertungen des Robert Koch-Instituts (RKI) sind fast drei von zehn betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Nur etwa 1 % aller Brustkrebs-Neuerkrankungen entfallen auf Männer, die damit nicht nur sehr viel seltener, sondern mit im Mittel 72 Jahren auch deutlich später erkranken als Frauen [2].

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter an. Darüber hinaus zählen genetische Prädisposition, dichtes Brustdrüsengewebe, endokrine Faktoren (frühe Menarche, späte Menopause, geringe Anzahl bzw. keine ausgetragenen Schwangerschaften, Hormontherapie), Strahlentherapie des Thorax sowie Lebensstilfaktoren (Alkoholkonsum, Nikotin, Übergewicht) zu den Risikofaktoren des Brustkrebs [3].

Insbesondere metastasierter Brustkrebs geht mit einer schlechten Prognose einher. So lag in Deutschland im Jahr 2016 das relative 5-Jahres-Überleben bei Frauen im metastasierten Stadium bei nur 29 % [2]. Sowohl das Risiko einer primären Metastasierung, als auch der klinische Verlauf im metastasierten Stadium werden unter anderem durch den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) - und Hormonrezeptor (HR)-Status des Tumors beeinflusst.

Klassifizierung des Brustkrebses

Die anatomische Klassifizierung des Brustkrebses erfolgt entsprechend der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Kriterien nach Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Metastasierung in regionäre Lymphknoten (N) sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen (M) [4]. Die in Tabelle 3-4 dargestellte Einteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) fasst die TNM-Kriterien in Tumorstadien (UICC-Stadien I bis IV) zusammen [4].

Als UICC-Stadium 0 werden *in situ* Karzinome zusammengefasst, die per Definition nicht-invasiv sind. In den Stadien I bis einschließlich III liegen keine Fernmetastasen vor, d. h. es handelt sich um lokoregionär begrenzte oder lokal fortgeschrittene Stadien. Eine heterogene Patientengruppe beschreibt Stadium III, das je nach Ausdehnung des Primärtumors und Lokalisation der betroffenen Lymphknoten weiter in die Stadien IIIA bis IIIC unterteilt wird. So ist Stadium IIIC durch die Ausdehnung des Tumors auf die Thoraxwand oder die darüberliegende Haut gekennzeichnet, in Stadium IIIC sind neben den benachbarten axillären Lymphknoten weitere regionäre Lymphknoten betroffen. Stadium IV ist durch das Vorliegen von Fernmetastasen gekennzeichnet. Metastasierter Brustkrebs wird entweder zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose (*de novo*) oder in Folge eines Progresses aus einem zuvor diagnostizierten frühen Stadium festgestellt.

Tabelle 3-4: Einteilung der Tumorstadien des Brustkrebses nach UICC

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenstatus (N) ⁽¹⁾	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0 (keine)	M0 (keine)
IA	T1 (≤ 2 cm) ⁽²⁾	N0	M0
IB	T0 (kein Anhaltspunkt für Primärtumor), T1 ⁽²⁾	N1mi (Mikrometastase[n] $> 0,2$ mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber $\leq 0,2$ cm)	M0
IIA	T0, T1 ⁽²⁾	N1 (Metastase[n] in 1 bis 3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische, nicht klinisch erkennbare Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna)	M0
	T2 (> 2 cm bis maximal 5 cm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (> 5 cm)	N0	M0
IIIA	T0, T1 ⁽²⁾ , T2	N2 (Metastase[n] in 4 bis 9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen)	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4 (Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut)	N0, N1, N2	M0

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenstatus (N) ⁽¹⁾	Fernmetastasen (M)
IIIC	Alle T	N3 (Metastase[n] in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten [wenigstens eine > 2 mm] oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten oder Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit ≥ 1 axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in ≥ 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten)	M0
IV	Alle T	Alle N	M1 (Fernmetastasen)

(1) Angegeben ist die pathologische Klassifikation (pN)
(2) Schließt Mikroinvasion ($\leq 0,1$ cm) mit ein. UICC = *Union Internationale Contre le Cancer*; Tis = Carcinoma in situ
Quelle: Modifiziert nach der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF (2020) [4]

Die Stadieneinteilung des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* beruht ebenfalls auf den TNM-Kriterien, bezieht in der aktuell 8. Version jedoch zusätzlich den HER2- und den HR-Status sowie das Ergebnis des *Multigen-Assays Oncotype DX* als prognostische Faktoren mit ein [5].

Grundsätzlich lässt sich basierend auf dem therapeutischen Konzept der lokoregionär begrenzte „frühe Brustkrebs“ vom rezidierten oder metastasierten Brustkrebs abgrenzen [4]. Während bei frühem Brustkrebs ein kurativer Therapieansatz verfolgt wird, stehen im metastasierten Stadium keine kurativen Therapien mehr zur Verfügung. Entsprechend zielt die Therapie im fortgeschrittenen Stadium auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS), des progressionsfreien Überlebens (PFS) und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität [4].

In Abhängigkeit von Genexpressionsprofilen wurden intrinsische Subtypen des Brustkrebses identifiziert, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden [4]. Die vereinfachte, in der klinischen Praxis gängige Einteilung basiert auf dem Hormonrezeptor (Östrogen- [ER] und Progesteron-Rezeptor [PgR])-Status, dem HER2-Status sowie dem Level des proliferatorischen Faktors Ki-67 als immunhistochemische Surrogatparameter [4].

Verlauf des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs

Bei HER2-positivem Brustkrebs handelt es sich um einen biologisch aggressiven, prognostisch ungünstigen Subtyp des Brustkrebses [6]. Diese Eigenschaften des HER2-positiven Brustkrebses zeigen sich insbesondere darin, dass:

- Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs größere bzw. höhergradige Tumore sowie ein höheres Risiko für den Befall regionärer Lymphknoten aufweisen als HER2-negative Subtypen [7-9]

- HER2-positiver Brustkrebs mit einem höheren Risiko für einen Progress und Metastasierung einhergeht, als HER2-negative Subtypen [8, 10, 11]
- HER2-positiver Brustkrebs häufiger als HER2-negative Subtypen mit Hirnmetastasen assoziiert ist [12], die die Prognose weiter verschlechtern [13-15].

HER2-positiver Brustkrebs wurde ursprünglich mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des OS und des PFS assoziiert als HER2-negative Subtypen [6]. Durch die Entwicklung HER2-gerichteter Wirkstoffe liegen die Überlebensraten für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mittlerweile höher, als für Patienten, deren Tumore keine Überexpression des HER2-Proteins aufweisen und daher nicht für eine HER2-gerichtete Therapie zugänglich sind [16].

Im hier relevanten metastasierten Stadium verläuft HER2-positiver Brustkrebs trotz dieser Fortschritte bei nahezu allen Patienten progredient und letztlich tödlich. Kurative Therapieansätze stehen den Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium nicht mehr zur Verfügung. Laut einer auf Auswertung des US-amerikanischen *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER), basierend auf Daten aus den Jahren 2010 bis 2016, liegt das relative 5-Jahres-Überleben von Patienten mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs bei unter 45 % (HR-positiv / HER2-positiv: 43,5 %; HR-negativ / HER2-positiv: 36,8 %; [16].

HER2-positive Tumore scheinen eine inhärente Tendenz zur Metastasierung in das Gehirn zu haben [17, 18]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen molekularem Subtyp des Brustkrebses und der Inzidenz von Hirnmetastasen wurde in einer retrospektiven Auswertung der multi-zentrischen französischen *Epidemiological Strategy and Medical Economics* Datenbank (ESME) untersucht. In die Analyse gingen die Daten einer großen Kohorte von 16.701 Personen mit metastasiertem Brustkrebs ein [12]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,8 Monaten waren bei 4.118 Personen (24,6 %) Hirnmetastasen diagnostiziert worden, einschließlich der 7,2 % der Patienten, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des metastasierten Brustkrebs Hirnmetastasen vorlagen. In der Gruppe der Personen mit HER2-positiven Tumoren betrug die kumulative Inzidenz von Hirnmetastasen 21,8 % im Vergleich zu 11,1 % bei Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs [12].

Metastasiert der Tumor im Verlauf der Brustkrebserkrankung in das Gehirn, verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patienten. Unter den 732 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und Hirnmetastasen, die im Rahmen des deutschen *Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry* (BMBC) beobachtet wurden, betrug das mediane Überleben ab Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen 11,6 Monate [95 % KI: 10,0; 13,40] und die 1-Jahres-Überlebensrate 49,5 % [95 %-KI: 45,3; 5,4] [19].

Abhängig von Ausmaß, Anzahl und Lokalisation der Metastasen gehen Hirnmetastasen mit zerebralen Symptomen wie Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Schwindel sowie kognitiven und motorischen Einschränkungen einher [20]. Entsprechend bedeutet das Auftreten von Hirnmetastasen i. d. R. eine immense Belastung für die betroffenen Patienten.

Das Risiko von Hirnmetastasen stellt die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs vor eine besondere Herausforderung: Große Moleküle wie die HER2-gerichteten monoklonalen Antikörper Trastuzumab, Pertuzumab und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin können die Blut-Hirn-Schranke nicht in ausreichender Konzentration passieren, wodurch ihre Wirksamkeit im Gehirn limitiert ist [20]. In Folge besteht das Risiko, dass es trotz systemischer Kontrolle der primären Erkrankung zu einer unkontrollierten Progression im Gehirn kommt [21].

Therapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebses

Die relevanten Leitlinien empfehlen bei HER2-positiven Tumoren grundsätzlich eine gegen HER2 gerichtete Therapie [3, 4, 22-25]. Als HER2-gerichtete Wirkstoffe stehen in der metastasierten Situation die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab, das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin sowie der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Lapatinib zur Verfügung. Die in den Leitlinien empfohlenen HER2-gerichteten Therapieregime umfassen entweder einen HER2-gerichteten Wirkstoff in Kombination mit einer Chemotherapie oder eine Kombination zweier gegen HER2-gerichteter Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (d. h. eine duale Blockade), die wiederum mit einer Chemotherapie kombiniert werden kann [3, 22-25]. Bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs sind außerdem Therapieregime aus einem HER2-gerichteten Wirkstoff und einer endokrinen Therapie möglich [3, 22-25].

Zu Beginn der Therapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs wird regelhaft zunächst Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab und einem Taxan, gefolgt von Trastuzumab Emtansin empfohlen [3, 4, 22-25].

Insbesondere für Patienten, für die mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata bereits ausgeschöpft sind und die auf Grund eines Progresses eine weitere Therapie benötigen, lässt sich aus der bisher vorliegenden Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableiten. Die in Tabelle 3-1 zusammengefassten aktuellen Leitlinienempfehlungen für die Therapiesituation nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata umfassen in Abhängigkeit der Vortherapie, insbesondere Trastuzumab oder Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib, Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin.

Fazit zu HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs

Zusammenfassend zeichnet sich HER2-positiver Brustkrebs durch prognostische ungünstige Eigenschaften aus. Trotz der Entwicklung zielgerichteter Wirkstoffe verläuft die Erkrankung im metastasierten Stadium bei nahezu allen Patienten innerhalb weniger Jahre tödlich. Treten im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen auf, verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patienten weiter. Kurative Therapieansätze stehen für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nicht zur Verfügung. Ziel der Therapie in der metastasierten Situation ist eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil. Insbesondere für schwer erkrankte, mehrfach

mit HER2-gerichteten Therapien vorbehandelte Patienten lässt sich aus der vorhandenen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableiten.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Tucatinib (TUKYSA) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet: TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [26].

Art und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Für die Zielpopulation von Tucatinib, d. h. schwer erkrankte Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in ihrer Therapie soweit fortgeschritten sind, dass mindestens 2 gegen den HER2-Rezeptor gerichtete Behandlungsschemata bereits ausgeschöpft sind, lässt sich über alle bisher verfügbaren Therapieregime hinweg aus der vorhandenen Evidenz keine allgemeine Standardtherapie ableiten (siehe Abschnitt 3.1). Dies gilt auch für Patienten, bei denen der Tumor bereits in das Gehirn metastasiert ist. Insbesondere Patienten mit aktiven, d. h. unbehandelten oder nach vorheriger Behandlung progredienten Hirnmetastasen wurden in der Vergangenheit häufig von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen [27], weshalb verlässliche Daten für diese Patientenpopulation nahezu gänzlich fehlen

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Tucatinib, einschließlich Patienten mit Hirnmetastasen, besteht demnach ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine neue, hochwirksame und sichere HER2-gerichtete Therapie, die das Gesamtüberleben nachweislich verlängert und dabei ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist.

Mit Zulassung von Tucatinib in der EU am 11.02.2021 steht für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, bei denen die Erkrankung nach mindestens 2 vorherigen Therapien progredient verläuft und die daher ein weiteres Therapieregime benötigen, erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, unter der ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben erzielt wurde. Dabei zeichnet sich die Tucatinib-Kombinationstherapie durch ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aus.

In der in Modul 4 des vorliegenden Dokuments umfassend beschriebenen und dargestellten pivotalen Studie HER2CLIMB mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin lagen bei 291/612 (47,5 %) der Patienten zu Baseline Hirnmetastasen vor, bei 174/291 (59,8 %) dieser Patienten aktive Hirnmetastasen. Die Daten der Studie HER2CLIMB zeigen, dass Patienten in der Gesamtpopulation, einschließlich Patienten mit Hirnmetastasen durch die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin von einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben profitieren. Damit deckt

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Brustkrebs ist mit einem Anteil von zuletzt 29,5 % an allen Krebsneuerkrankungen im Jahr 2016 die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Männer sind sehr viel seltener betroffen, bei ihnen entfallen nur 0,3 % aller Krebsneuerkrankungen auf Brustkrebs. Mit einem Anteil von 17,6 % an allen Krebssterbefällen im Jahr 2016 ist Brustkrebs außerdem die häufigste tödlich verlaufende Krebserkrankung bei Frauen. Bei Männern liegt der entsprechende Anteil bei 0,1 % aller Krebssterbefälle [2].

Angaben zur Epidemiologie des Brustkrebses in Deutschland liefern Datenauswertungen der bevölkerungsbezogenen Landeskrebsregister, die regelmäßig vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI sowie der Gesellschaft für Krebsregisterdaten in Deutschland e.V. (GEKID) zur Verfügung gestellt werden. Die aktuellsten Auswertungen finden sich in dem 2019 gemeinsam von ZfKD und GEKID herausgegebenen Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ sowie in den Datenbanken des ZfKD und des GEKID.

Die von ZfKD und GEKID publizierten epidemiologischen Maßzahlen beziehen sich auf Brustkrebs (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, ICD-10 C50) aller Tumorstadien (UICC-Stadien I bis IV). Nicht berücksichtigt werden Fälle von *in-situ*-Karzinomen. Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ umfasst erstmals auch eine Verteilung der UICC-Stadien (UICC-Stadien I bis IV) bei Erstdiagnose des Brustkrebses bei Frauen. Eine im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib relevante Differenzierung nach HER2-Status oder Anzahl der Vortherapien geht aus den herangezogenen epidemiologischen Daten des RKI und GEKID dagegen nicht hervor [2].

In Abschnitt 3.2.3 werden daher zunächst Angaben zu Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses insgesamt gemacht. Eine Prognose der Inzidenz und Prävalenz in den kommenden fünf Jahren

wird ebenfalls für Brustkrebs in seiner Gesamtheit getroffen. Anschließend wird in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tucatinib entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets anhand weiterer recherchierter Quellen sowie einer von der Seagen Germany GmbH beauftragten Analyse von Krankenkassenabrechnungsdaten hergeleitet.

Inzidenz des Brustkrebses in Deutschland

Laut der im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ des RKI und GEKID veröffentlichten Datenauswertungen erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland 68.960 Frauen und 710 Männer (69.670 Personen insgesamt) neu an Brustkrebs in allen Tumorstadien (UICC-Stadien I bis IV) [2]. Dies entspricht für Frauen einer rohen Erkrankungsrate von 165,2 je 100.000 Einwohner und für Männer 1,7 je 100.000. Für das Jahr 2020 beläuft sich die Prognose des RKI unter Annahme konstanter altersspezifischer Erkrankungsraten von 2016 bis 2020 auf 69.700 Frauen und 750 Männer (70.450 Personen insgesamt), die neu an Brustkrebs erkranken. Zusätzlich wird bei mehr als 6.000 Frauen jährlich ein *in-situ*-Karzinom der Brust diagnostiziert [2].

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. In Deutschland lag im Jahr 2016 das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren für Frauen. Männer erkranken nicht nur sehr viel seltener, sondern mit im Mittel 72 Jahren auch deutlich später als Frauen. Die altersspezifischen Erkrankungsraten für Brustkrebs in allen Tumorstadien (UICC-Stadium I bis IV) nach Geschlecht sind in Abbildung 3-1 dargestellt [2].

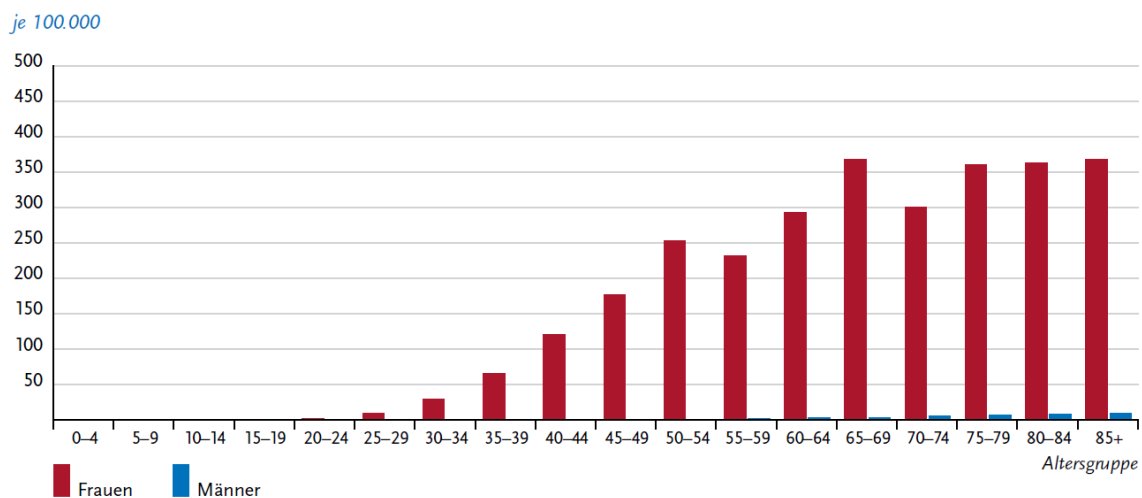


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 10.000 Einwohner und Jahr), für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland 2015–2016

Quelle: RKI und GEKID (2019) [2]

In Deutschland wurde zwischen 2005 und 2009 das bundesweite Mammographie-Screening-Programm eingeführt. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren werden im Rahmen des Programms alle zwei Jahre zu einer Röntgenuntersuchung der Brust eingeladen. Ziel des Mammographie-Screenings ist es, Brustkrebs in einem frühen und dadurch möglichst kurativ behandelbaren Stadium zu diagnostizieren und so langfristig die Brustkrebssterblichkeit zu senken [28]. Die

in Abbildung 3-2 dargestellte absolute Zahl der neu an Brustkrebs erkrankten Frauen aller Altersgruppen zeigt nach Einführung des Screenings einen typischen Verlauf mit einem deutlichen Anstieg zu Beginn des Programms, gefolgt von einem langsamen Rückgang der Inzidenz [2].

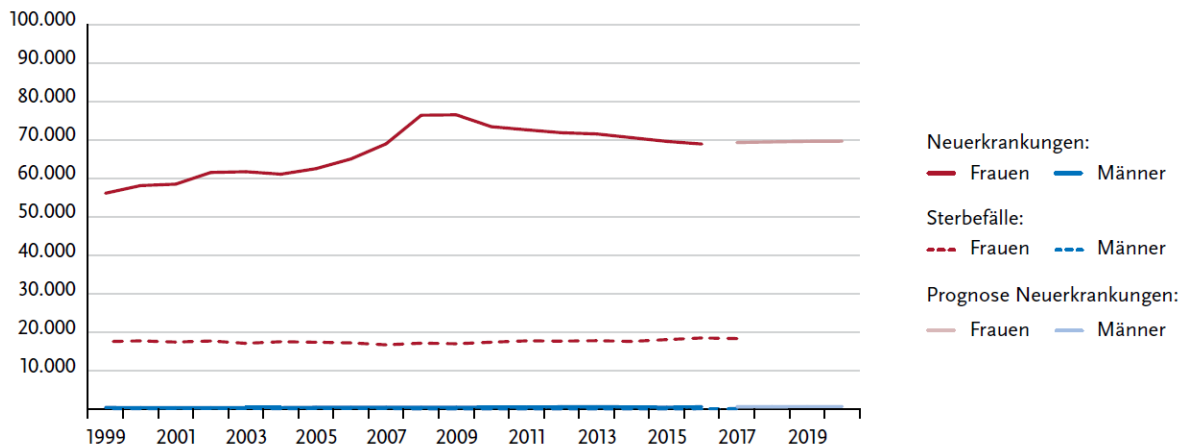


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50), Deutschland 1999–2016/2017 und Prognose der Inzidenz bis 2020

Quelle: RKI und GEKID (2019) [2]

Während die langfristigen Auswirkungen des Screening-Programms erst in einigen Jahren beurteilbar sein werden, sind erste positive Trends bereits jetzt zu verzeichnen. So erkrankten in der Screening-Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren inzwischen etwa 25 % weniger Frauen an Tumoren fortgeschrittener Stadien (UICC-Stadium III und IV), als vor Einführung des Screenings [28]. Dieser Trend scheint sich auch auf die Brustkrebssterblichkeit auszuwirken, die sich seit etwa 2008 in der betreffenden Altersgruppe günstiger entwickelt, als bei Frauen unter 50 Jahren und über 70 Jahren [28].

Prävalenz des Brustkrebses in Deutschland

Eine Recherche zur aktuellen Prävalenz des Brustkrebses in der Datenbank des ZfKD im RKI ergab für das Jahr 2016 eine 5-Jahres-Prävalenz von 313.514 an Brustkrebs aller Tumorstadien erkrankten Frauen und 2.615 Männern (insgesamt 316.129 Personen) [29]. Gemäß Definition des RKI bezeichnet die 5-Jahresprävalenz für 2016 die zum Stichtag 31.12.2016 lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre neu an Brustkrebs erkrankt waren. Die 1-Jahres-Prävalenz sowie die 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses nach Geschlecht und Altersgruppe sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Periodenprävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für Deutschland (2016), RKI

Alter in Jahren	Frauen		Männer	
	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
0 - 44	6.021	22.818	21	69
45 - 54	14.013	62.563	58	228
55 - 64	14.912	73.295	123	473
65 - 74	14.007	72.240	185	757
≥ 75	16.771	82.598	253	1.088
Gesamt	65.724	313.514	640	2.615

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 17.12.2019) [29]

Der Einfluss des Mammographie-Screenings spiegelt sich auch in der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz für die an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland zwischen 2004 und 2016 wider (siehe Abbildung 3-3). Wie per Definition der 5-Jahres-Prävalenz, die jeweils die inzidenten Fälle der vergangenen 5 Jahre abbildet zu erwarten, steigt die Prävalenz mit einer zeitlichen Verzögerung nach Einführung des Screenings ab etwa 2007 deutlich an und ist seit 2012 leicht rückläufig [2].

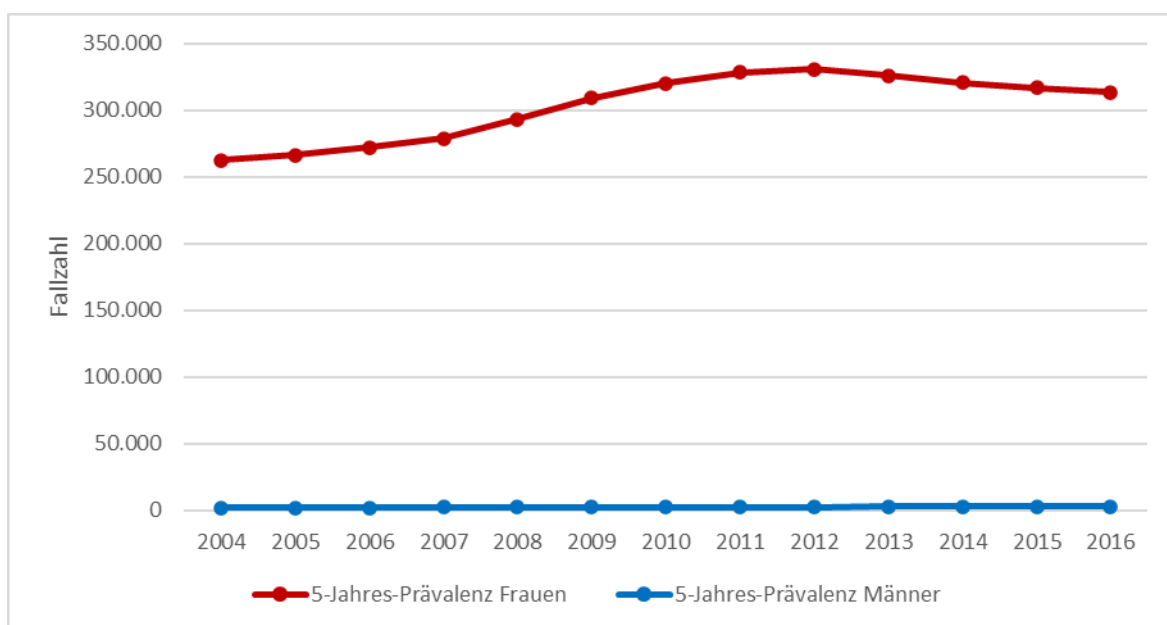


Abbildung 3-3: 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50), Fallzahlen für Deutschland (2004-2016)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD im RKI [30]

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

Prognose zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, steht die derzeitige Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses bei Frauen in Deutschland unter dem Einfluss der Einführung des Mammographie-Screenings [30, 31]. Der langfristige Effekt des Screenings lässt sich derzeit noch nicht abschätzen, was eine Prognose für die kommenden fünf Jahre erschwert. Ein weiterer Rückgang der Fallzahlen in dem zuletzt beobachteten Ausmaß erscheint jedoch auch aus Sicht des RKI nicht realistisch [2]. Im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016, wurden aus diesem Grund für die Prognose der Inzidenz bis 2020, die Erkrankungsdaten von 2016 bis 2020 als konstant angenommen, und lediglich der Einfluss der demographischen Veränderung berücksichtigt [2].

Für die im Dossier vorgelegte Prognose der Inzidenz sowie der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses insgesamt (UICC-Stadien I bis IV) wurden unter Annahme konstanter Erkrankungsdaten die aktuellsten verfügbaren rohen Raten des ZfKD im RKI für das Jahr 2016 für Frauen und Männer bis 2026 fortgeschrieben [32, 33]. Eine Prognose der Bevölkerungszahlen für die Jahre 2020 bis 2026 für Deutschland liefern die Ergebnisse der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 4, relativ alte Bevölkerung) mit Stand 31.12.2018. Durch Multiplikation der rohen Raten mit der voraussichtlichen Bevölkerungszahl für das jeweilige Jahr wurden in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 dargestellten Fallzahlen für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2026 berechnet. Für das Jahr 2021 ergibt sich so eine Anzahl von **70.526** neu an Brustkrebs erkrankten Personen. Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für dasselbe Jahr beläuft sich auf **319.472** an Brustkrebs erkrankten Frauen und Männern in Deutschland.

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2026

		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerung (x 1000)⁽¹⁾	Frauen	42.209	42.267	42.308	42.333	42.341	42.330	42.300
	Männer	41.155	41.228	41.284	41.322	41.342	41.343	41.326
Inzidenz (Rohe Rate)⁽²⁾	Frauen	165,20	165,2	165,2	165,2	165,2	165,2	165,2
	Männer	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Inzidenz (Fallzahl)⁽³⁾	Frauen	69.729	69.825	69.893	69.934	69.947	69.929	69.880
	Männer	700	701	702	702	703	703	703
	Gesamt	70.429	70.526	70.595	70.637	70.650	70.632	70.582

(1) Ergebnisse der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand: 31.12.2018), Variante 4 (G1L3W1): Relativ alte Bevölkerung, Quelle: Statistisches Bundesamt (2020) [34]

(2) Fortschreibung der Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Einwohner) für 2016, Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020) [32]

(3) Eigenen Berechnung durch Fortschreibung der für 2016 vom Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut angegebenen Inzidenz

Tabelle 3-7: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD C50) in Deutschland für die Jahre 2020 bis 2026

		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerung (x 1000)⁽¹⁾	Frauen	42.209	42.267	42.308	42.333	42.341	42.330	42.300
	Männer	41.155	41.228	41.284	41.322	41.342	41.343	41.326
5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate)⁽²⁾	Frauen	749,6	749,6	749,6	749,6	749,6	749,6	749,6
	Männer	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)⁽³⁾	Frauen	316.399	316.833	317.141	317.328	317.388	317.306	317.081
	Männer	2.634	2.639	2.642	2.645	2.646	2.646	2.645
	Gesamt	319.033	319.472	319.783	319.973	320.034	319.952	319.726

(1) Ergebnisse der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand: 31.12.2018), Variante 4 (G1L3W1): Relativ alte Bevölkerung, Quelle: Statistisches Bundesamt (2020) [34].

(2) Fortschreibung der 5-Jahresprävalenz (Rohe Rate je 100.000 Einwohner) für 2016, Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020) [33]

(3) Eigenen Berechnung durch Fortschreibung der für 2016 vom Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut angegebenen 5-Jahres-Prävalenz

Basierend auf den vorgelegten Fallzahlen wird insgesamt von keiner relevanten Änderung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses in den kommenden fünf Jahren ausgegangen. Durch die Annahme der Bevölkerungszahlen und rohen Raten über alle Altersgruppen hinweg, wird der demographischen Veränderung allerdings nur bedingt Rechnung getragen. Diese Unsicherheit wird bewusst in Kauf genommen, da die Annahme altersspezifischer Bevölkerungszahlen und Erkrankungsraten zwar eine präzisere Prognose liefern würde, die Vorausberechnung dieser Maßzahlen jedoch wiederum mit Unsicherheiten verbunden ist.

Da das Risiko an Brustkrebs zu erkranken mit dem Alter zunimmt, erscheint vor dem Hintergrund einer alternden Bevölkerung langfristig ein Anstieg der Fallzahlen in Deutschland wahrscheinlich.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tucatinib (TUKYSA®)	1.537–1.862	1.350–1.635 ⁽¹⁾
(1) Die Angabe bezieht sich auf Patienten in der Zielpopulation mit metastasiertem Brustkrebs. Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs wird als gering, jedoch anhand der verfügbaren Daten nicht quantifizierbar eingeschätzt.		

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

Bisher liegen keine G-BA Beschlüsse im exakten Anwendungsgebiet von Tucatinib, d. h. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben vor, die als Quelle für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen werden könnten. Den Angaben zur Anzahl der (GKV)-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-8 wird daher eine auf publizierten Daten beruhende eigene Berechnung

sowie eine von der Seagen Germany GmbH beauftragte Analyse von Krankenkassenabrechnungsdaten zu Grunde gelegt [35, 36].

Die im Folgenden beschriebene Herleitung der Zielpopulation erfolgt in beiden Ansätzen schrittweise und entsprechend des Anwendungsgebietes von Tucatinib (Abbildung 3-4).

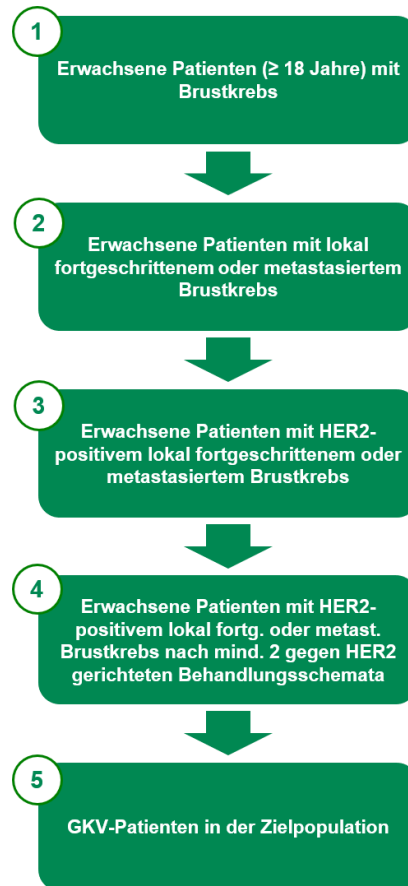


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Herleitung Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

A: Herleitung der Zielpopulation anhand publizierter Daten

Da keine aktuellen bundesweiten epidemiologischen Daten zur Prävalenz bzw. der Inzidenz des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs nach HER2-Status und Anzahl vorheriger HER2-gerichteter Behandlungsschemata identifiziert werden konnten, wurden Datenauswertungen aus weiteren recherchierten Quellen herangezogen. Die herangezogenen Quellen werden in jedem Schritt hinsichtlich ihrer Eignung und möglichen Unsicherheiten diskutiert.

1. Patienten mit Brustkrebs insgesamt

Für die Anzahl der erwachsenen Patienten mit Brustkrebs insgesamt wird im ersten Schritt die in Abschnitt 3.2.3 berechnete Prognose der 5-Jahres-Prävalenz von **319.472** an Brustkrebs erkrankten in Deutschland im Jahr 2021 veranschlagt (Tabelle 3-7). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz bezieht sich auf Personen aller Altersgruppen und umfasst damit auch

Patienten < 18 Jahre, die nicht zur Zielpopulation von Tucatinib gehören. Der Anteil der an Brustkrebs erkrankten Patienten < 18 Jahren wird allerdings als vernachlässigbar eingeschätzt.

Die 5-Jahres-Prävalenz wird als Ausgangswert für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen, da angenommen wird, dass die prävalenten Patienten grundsätzlich für eine Folgetherapie mit Tucatinib in Betracht kommen.

Diese Annahme stellt tendenziell eine Unterschätzung dar, da Patienten, bei denen vor dem Jahr 2017 Brustkrebs diagnostiziert wurde und die im Jahr 2021 noch leben, nicht berücksichtigt werden. Laut Auswertung des RKI und GEKID für den Zeitraum 2015/2016 beläuft sich das relative 5-Jahres-Überleben von Frauen im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) auf 29 % [2]. Ein ähnliches Ergebnis liefert eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM): Basierend auf Daten von 3.856 Patientinnen mit Brustkrebs im metastasierten Stadium aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2019 lag das relative Überleben nach 5 Jahren bei 27,9 % und nach 10 Jahren bei 13,3 % [37].

Ebenso werden solche Patienten nicht berücksichtigt, die im Jahr 2021 neu diagnostiziert werden und im selben Jahr versterben. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Tucatinib umfasst Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung ist nicht damit zu rechnen, dass Patienten 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata abschließen bzw. unter der jeweiligen Therapie einen Progress erleiden und anschließend für eine Therapie mit Tucatinib in Frage kommen. So betrug in einer schwedischen Kohorte von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die mediane Dauer der ersten und zweiten Therapielinie bei Patienten mit HER2-positiver Erkrankung jeweils über 6 Monate [38]. Entsprechend ist nicht davon auszugehen, dass die Nichtberücksichtigung von Patienten, die im Jahr 2021 neu diagnostiziert werden und im selben Jahr versterben, zu einer relevanten Unterschätzung der Zielpopulation führt.

2. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Die Zielpopulation von Tucatinib umfasst Patienten mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Metastasierter Brustkrebs ist eindeutig dem Stadium IV zuzuordnen. Lokal fortgeschrittener Brustkrebs ist dagegen unscharf definiert und dadurch weniger gut anhand der TNM-Kriterien abzugrenzen [4]. Laut deutscher S3-Leitlinie beschreibt lokal fortgeschrittener Brustkrebs eine Gruppe von Tumoren, bei denen 1. eine primäre Resektion nicht möglich ist oder als nicht sinnvoll erachtet wird und 2. primär eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen wird [4]. Patienten, die für eine neoadjuvante Therapie in Frage kommen, gehören nicht zur Zielpopulation von Tucatinib.

Gemäß der Nutzenbewertung des IQWiG zu Olaparib werden unter lokal fortgeschrittenem Brustkrebs i. d. R. Tumore im Stadium IIIB zusammengefasst [39]. Patienten mit Brustkrebs im Stadium IIIA und IIIC gehören demnach nicht regelhaft zur Zielpopulation von Tucatinib. Die Annahme des Anteils aller Patienten in Stadium III würde demnach zu einer erheblichen Überschätzung der Zielpopulation führen.

Im Rahmen der Recherche nach Daten zur Verteilung des Brustkrebses nach Tumorstadien wurde der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ des RKI und GEKID identifiziert [2]. Gemäß den Auswertungen des RKI und GEKID wurde bei 13 % der inzidenten Frauen aller Altersgruppen Brustkrebs im Stadium III und bei 7 % Brustkrebs im Stadium IV diagnostiziert. Gültige Werte lagen für 70 % der im Zeitraum 2015/2016 inzidenten Frauen aller Altersgruppen vor [2].

Ergebnisse zur Verteilung des Brustkrebses nach pTNM-Kriterien liefert eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [37]. Eine pTNM-Klassifikation lag für 52.434 der insgesamt 54.900 Patientinnen (95,5 %) der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2019 vor. Mit einem Anteil von 7,4 % (3.865/52.434) der Patientinnen im Stadium IV bestätigen die Daten des TRM die Ergebnisse des RKI und GKID [2].

Der Anteil der Patientinnen im Stadium IIIB lässt sich aus den Daten des TRM trotz der Aufschlüsselung nach TNM nicht berechnen, da die angegebene Gruppierung nicht der UICC-Klassifikation entspricht. So ist der Auswertung ein Anteil von 0,6 % (302/52.434) der Patientinnen mit pT4N0M0 sowie ein Anteil von 2,1 % (1.080/52.434) der Patientinnen mit pT4N+M0 (N+ ist definiert als $N \geq 1$) zu entnehmen [37]. Patientinnen mit pT4N0M0 lassen sich eindeutig dem Stadium IIIB zuordnen, Patientinnen mit pT4N+M0 können dagegen je nach N-Klassifikation entweder im Stadium IIIB (N1, N2) oder IIIC sein (N3) [4]. Weitere geeignete Quellen zur Einteilung des Brustkrebses nach Tumorstadien IIIA bis IIIC wurden nicht identifiziert.

Im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs wird die Anzahl der Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium als „nicht quantifizierbar“ angegeben [40]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs an der Zielpopulation von Tucatinib gering ist. So lag in der diesem Dossier zu Grunde liegenden pivotalen Studie HER2CLIMB mit Tucatinib der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs bei lediglich 0,5 % (3/612 Patienten).

Zusammenfassend wird der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs als gering, jedoch anhand der verfügbaren Daten nicht quantifizierbar angenommen. Für die Patienten in Stadium IV wird ein Anteil von **7 %** basierend auf den Daten des RKI und GEKID veranschlagt [2].

Eine Unsicherheit besteht darin, dass sich die Daten des RKI und GEKID auf die Verteilung der Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnose und damit auf die inzidenten Patienten beziehen [2]. Für die Herleitung der Zielpopulation wird dagegen in Schritt 1 die 5-Jahres-Prävalenz herangezogen. Dadurch werden einerseits Patienten, bei denen Brustkrebs im Stadium I bis III festgestellt wurde und bei denen innerhalb des betrachteten Zeitraums von fünf Jahren ein Progress in Stadium IV eingetreten ist, nicht berücksichtigt, was zu einer Unterschätzung des Anteils der Patienten im Stadium IV führt. Andererseits ist davon auszugehen, dass Brustkrebs, der erst im metastasierten Stadium diagnostiziert wird, mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht und somit für die Prävalenz insgesamt ein geringerer Anteil von Patienten in

Stadium IV zu erwarten ist, als für die Inzidenz. Äquivalente Daten für die Verteilung der Tumorstadien für prävalente Patienten wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der hier angenommene Anteil eine valide Schätzung darstellt.

Entsprechend der Angaben des RKI und GEKID zum Anteil der Patienten im Stadium IV (7 %) ergibt sich eine Anzahl von **22.363** Personen mit Brustkrebs im metastasierten Stadium. Diese Anzahl ist als Untergrenze der Größe der Zielpopulation zu verstehen, da Patienten mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt werden.

3. Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs

Einer Auswertung der prospektiven Registerstudie PRAEGNANT von Lux et al. (2019), beruhend auf Daten von insgesamt 1.936 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Deutschland, die zwischen 2014 und 2018 in die Studie eingeschlossen wurden, ist ein Anteil der Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs von **23,3 %** zu entnehmen [41].

Laut einer Analyse des Tumorregisters München (TRM) von Schrodi et al. (2016), basierend auf Daten von 8.228 Patientinnen, bei denen zwischen 2000 und 2014 ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert wurde, beläuft sich der Anteil der Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung auf **15,8 %** [42].

Dem aktuellen Qualitätsreport des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) ist bezogen auf das Erfassungsjahr 2018 und basierend auf den Daten von 64.932 Patienten, eine HER2-Positivitätsrate von **13,1 %** zu entnehmen [43].

Während sich die Auswertung des TRM von Schrodi et al. (2019) sowie die Angaben aus dem IQTIG Qualitätsreport 2019 auf alle Tumorstadien beziehen, umfasst die Auswertung des PRAEGNANT-Registers von Lux et al. (2019) Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, d. h. die in Schritt 2 der Herleitung eingegrenzten Patienten. Daher wird der von Lux et al. (2019) angegebene Anteil von **23,3 %** für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Damit ergibt sich eine Anzahl von **5.211** Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

4. Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

Im Rahmen der Recherche nach Daten zur Anzahl der HER2-gerichteten Behandlungsschemata bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs wurde die bereits in Schritt 3 herangezogene Auswertung des PRAEGNANT-Registers von Lux et al. (2019) identifiziert [41]. Für insgesamt 417 zwischen 2014 und 2018 in die Studie eingeschlossene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, wurden die verwendeten HER2-gerichteten Therapien und Therapiesequenzen analysiert. Dazu wurde in der Studie u. a. die Anzahl HER2-gerichteter Therapielinien zu Studieneintritt sowie zu Datenbankschluss dokumentiert (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl HER2-gerichteter Therapielinien bei HER2-positiven Patienten der PRAEGNANT-Studie

Therapiesituation N = 417	Studieneintritt n (%)	Datenbankschluss n (%)
1. Linie	223 (53,3)	171 (41,0)
2. Linie	70 (16,8)	82 (19,7)
3. Linie	53 (12,7)	47 (11,3)
4. Linie	26 (6,2)	17 (4,1)
5. oder spätere Linie	34 (8,2)	59 (14,1)
3. oder spätere Linie⁽¹⁾	113 (27,1)	123 (29,5)
(1) Eigene Berechnung Quelle: Lux et al. (2018) [41]		

Bei Studieneintritt befanden sich insgesamt **27,1 %** der Patienten in der 3. oder einer späteren Therapielinie. Diese Patienten hatten bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Therapie-regime erhalten und kämen damit für eine Folgetherapie mit Tucatinib in Frage. Zu Datenbankschluss befanden sich insgesamt **29,5 %** der Patienten, in der 3. oder einer späteren Therapielinie. Für die Herleitung der Zielpopulation wird der Anteil zu Datenbankschluss angenommen. Da Patienten bis März 2018 beobachtet wurden, kann angenommen werden, dass dieser Anteil auf die aktuelle Versorgungssituation übertragbar ist.

Aus dem Anteil von 29,5 % der Patienten mit mindestens 2 vorherigen gegen HER2-gerichteten Therapielinien ergibt sich eine Anzahl von **1.537** Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

5. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Laut Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit sind im Jahr 2020 73.053.000 Personen in Deutschland in der GKV versichert [44]. Das statistische Bundesamt gibt basierend auf dem Zensus 2011 (Stand: 31.03.2020) für den gleichen Zeitraum eine Einwohnerzahl in Deutschland von 83.157.201 Personen an [45]. Daraus ergibt sich ein Anteil von **87,8 % GKV-Versicherten** an der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

Damit ergibt sich aus den Schritten 1 bis 5 insgesamt eine Anzahl von **1.350** GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tucatinib (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anhand publizierter Daten

#	Schritt	Anzahl der Patienten	Quelle
1	Prävalente Patienten mit Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2021 ⁽¹⁾	319.472	[33, 34]
2	Patienten mit Brustkrebs im UICC-Stadium IV (7,0 %) ⁽²⁾	22.363	[2]
3	Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs (23,3 %) ⁽³⁾	5.211	[41]
4	Patienten mit ≥ 2 HER2-gerichteten Behandlungsschemata (29,5 %) ⁽⁴⁾	1.537	[41]
5	GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,8 %)	1.350	[44, 45]

(1) Eigene Berechnung basierend auf der vom RKI angegebenen Prävalenz (rohe Rate) für 2016 und dem Ergebnis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Stand: 31.12.2018), Variante 4 (G1L3W1): Relativ alte Bevölkerung, (Tabelle 3-7)

(2) Anteil der Patienten in UICC-Stadium IV zum Zeitpunkt der Diagnose. Der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ist anhand der verfügbaren Daten nicht quantifizierbar.

(3) Anteil basierend auf einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers und bezogen auf Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

(4) Basierend auf einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers; Anteil der Patienten in der 3. oder einer späteren Therapielinie zu Datenbankschluss

RKI = Robert Koch-Institut; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; UICC = *Union Internationale contre le Cancer*; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

B: Herleitung der Zielpopulation anhand einer Kassendatenanalyse

Zur Plausibilisierung der in Ansatz A hergeleiteten Größe der Zielpopulation wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV beauftragt [35, 36].

Die Auswertung beruht auf Daten der Berichtsjahre 2012 bis 2019 der Deutschen Analyse-datenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH, die pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von mehreren Krankenkassen mit insgesamt ca. 3 Mio. GKV-Versicherten enthält. Es wurden alle vollversicherten, d. h. im Berichtsjahr vollbeobachtbaren Versicherten eingeschlossen. Patienten, die im Berichtsjahr verstorben sind, wurden nicht ausgeschlossen, Für die vorliegende Analyse wurden Diagnose- sowie Verordnungsdaten ausgewertet.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise und entsprechend des Anwendungsgebiets von Tucatinib (siehe Abbildung 3-4). Auf eine Einschränkung der Analysepopulation auf Patienten ≥ 18 Jahre wurde verzichtet, da der Anteil der Brustkrebspatienten < 18 Jahre, die nicht zur Zielpopulation von Tucatinib gehören, als vernachlässigbar eingeschätzt wird.

1. Patienten mit Brustkrebs insgesamt

Von allen im Analysezeitraum 2012 bis 2019 Versicherten in der Analysedatenbank wurden Patienten mit Brustkrebs anhand der ICD-10-Kodierung selektiert. Dazu musste mindestens eine gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose C50.- (Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]) im Berichtsjahr vorliegen.

Insgesamt lag für **40.966** der 3.444.185 zwischen 2013 und 2019 beobachteten distinkten Personen (1,19 %) mindestens eine Diagnose für Brustkrebs vor.

2a. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

Zur Selektion der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs musste mindestens eine stationäre oder gesicherte ambulante Diagnose einer der folgenden ICD-10-Kodierungen im Berichtsjahr vorliegen:

- C77.- (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten)
- C78.- (Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane)
- C79.- (Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen)

Die Diagnose der Metastasen musste zeitgleich oder nach der Brustkrebsdiagnose, jedoch im gleichen Berichtsjahr gestellt worden sein. Patienten mit inzidenten Metastasen, mussten zuvor für mindestens ein Jahr diagnosefrei für Metastasen gewesen sein.

Ein spezifischer ICD-10-Code für lokal fortgeschrittenen Brustkrebs, der als Aufgreifkriterium für diese Patienten dienen könnte, existiert innerhalb der ICD-10-Klassifikation nicht. Die folgenden Analyseschritte beziehen sich daher auf Patienten mit metastasiertem Brustkrebs.

Bei 9.487 der 40.966 zwischen 2013 und 2019 beobachteten Patienten mit Brustkrebs (23,16 %) wurden Metastasen diagnostiziert. Inzidente Metastasen lagen bei **7.108** der 40.966 Patienten (17,4 %) vor.

2b. Patienten mit einem Jahr Vor- und drei Jahren Nachbeobachtungsdauer

Aus der Gruppe der in Schritt 2a selektierten Brustkrebspatienten mit inzidenten Metastasen (N = 7.108) und ausgehend vom Zeitpunkt der ersten Metastasen-Diagnose als Indexjahr, wurden zunächst Populationen mit verschiedenen Vor- und Nachbeobachtungszeiträumen gebildet. Es wurden jeweils diejenigen Patienten selektiert, welche für den gesamten Vorbeobachtungszeitraum ohne Metastasen-Diagnose waren. Anhand der resultierenden Patientenzahlen wurde für die folgenden Schritte die Analysepopulation mit einem Jahr Vor- und drei Jahren Nachbeobachtungszeit (N = **2.340** Patienten) gewählt.

Die Auswahl der Analysepopulation erfolgte mit dem Ziel einer möglichst großen Stichprobe sowie einem angemessenen Beobachtungszeitraum für die Erfassung der gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata vor und nach der ersten Metastasen-Diagnose (siehe Schritt 4).

3. Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs

Aus der Analysepopulation der Patienten mit Brustkrebs und inzidenten Metastasen wurden Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs über die Verordnung HER2-gerichteter Wirkstoffe selektiert. Dabei wurde das Aufgreifkriterium über den jeweiligen ATC-Code für folgende Wirkstoffe definiert:

- Lapatinib (L01XE07)
- Neratinib (L01XE45)
- Pertuzumab (L01XC13)
- Trastuzumab (L01XC03)
- Trastuzumab Emtansin (L01XC14)

Die Verordnung musste im Indexjahr oder im Vor- oder im Nachbeobachtungszeitraum erfolgt sein. Patienten mit einer Diagnose C16.- (bösartige Neubildung des Magens), für die Trastuzumab ebenfalls zugelassen ist, wurden ausgeschlossen.

Für **388** der 2.340 Patienten (16,6 %) der in Schritt 2b definierten Analysepopulation lag mindestens eine Verordnung eines HER2-gerichteten Wirkstoffs vor. Kein Patient musste aufgrund einer C16.- Diagnose ausgeschlossen werden.

4. Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben

Die Selektion von Patienten mit mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata erfolgte ebenfalls über die Verordnung HER2-gerichteter Wirkstoffe. Das Aufgreifkriterium wurde über die in Schritt 3 genannten ATC-Codes definiert. Es wurden alle Verordnungen HER2-gerichteter Wirkstoffe im Indexjahr sowie im Vor- und im Nachbeobachtungszeitraum berücksichtigt.

Ein HER2-gereichtetes Behandlungsschemata wurde wie folgt definiert:

- ein HER2-gereichtetes Behandlungsschemata muss mindestens einen HER2-gerichteten Wirkstoff enthalten, kann jedoch durch weitere antineoplastische Wirkstoffe oder endokrine Therapien ergänzt werden [35]
- ein neues Behandlungsschema wird begonnen, wenn
 - das erste Mal ein HER2-gerichteter Wirkstoff verordnet wird und ab dann
 - ein weiterer HER2-gerichteter Wirkstoff hinzugenommen wird,
 - der HER2-gerichtete Wirkstoff ausgetauscht wird oder
 - ≥ 12 Monate zwischen 2 Verordnungen desselben HER2-gerichteten Wirkstoffs liegen.

Verordnungen unterschiedlicher HER2-gerichteter Wirkstoffe, die innerhalb von 4 Wochen ab der ersten Verordnung erfolgten, wurden als ein einziges Behandlungsschema zusammengefasst.

Es ergibt sich ein Anteil von **19,8 %** (77/388) der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die im maßgeblichen Beobachtungszeitraum von einem Jahr vor Diagnose der Metastasen und drei Jahren nach Diagnose der Metastasen mindestens 2 gegen HER2-gerichtete Behandlungsschemata erhalten hatten.

5. GKV-Patienten in der Zielpopulation

Aus der Anzahl der Patienten in der DADB-Datenbank in den Jahren 2013 bis 2019 sowie der Anzahl der GKV-Versicherten im selben Jahr wurde zunächst für jedes Berichtsjahr ein Hochrechnungsfaktor ermittelt. Der Hochrechnungsfaktor für die Gesamtpopulation (21,24) entspricht dem Mittelwert der einzelnen Faktoren.

Damit ergibt sich aus den Schritten 1 bis 5 insgesamt eine Anzahl von **1.635 GKV-Patienten** in der Zielpopulation von Tucatinib (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anhand einer Kassendatenanalyse

#	Schritt	Anzahl der Patienten in der Datenbank	Anzahl der GKV-Patienten
1	Patienten mit Brustkrebs (Berichtsjahre 2013 bis 2019)	40.966	-
2a	Patienten mit Brustkrebs und inzidenten Metastasen (17,4 %)	7.108	-
2b	Patienten aus Schritt 2a mit 1 Jahr Vor- und 3 Jahren Nachbeobachtungszeit ausgehend vom Zeitpunkt der ersten Diagnose von Metastasen als Indexjahr	2.340	-
3	Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs (16,6 %)	388	-
4	Patienten mit ≥ 2 HER2-gerichteten Behandlungsschemata (19,8 %)	77	-
5	GKV-Patienten in der Zielpopulation (Faktor 21,24)	77	1.635

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
 Quelle: Von der Seagen Germany GmbH beauftragte Analyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (2021) [35]

Fazit zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Das Ergebnis der Kassendatenanalyse bestätigt in seiner Größenordnung das Ergebnis der Herleitung anhand publizierter Daten (Ansatz A). Da beide Ansätze trotz der beschriebenen Unsicherheiten als valide Schätzung der Anzahl der (GKV-)Patienten in der Zielpopulation eingestuft werden, wird eine Spanne aus dem Ergebnis beider Ansätze gebildet. Damit ergibt sich eine Anzahl von **1.350 bis 1.635 GKV-Patienten** in der Zielpopulation von Tucatinib (Tabelle 3-8).

Im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 3.300 bis 5.120 angegeben [40]. Im Gegensatz zu Trastuzumab Emtansin, das nach einer Trastuzumab-haltigen Therapie zugelassen ist, umfasst die Zielpopulation von Tucatinib Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [26]. Da davon auszugehen ist, dass nicht alle Patienten ein 3. HER2-gerichtetes Behandlungsschema erhalten, weil sie vorher versterben, ist der Unterschied in der Größe eine Anzahl von 1.350 bis 1.635 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tucatinib plausibel.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tucatinib (TUKYSA®)	Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	beträchtlich	1.350–1.635 ⁽¹⁾
<p>(1) Die Angabe bezieht sich auf Patienten in der Zielpopulation mit metastasiertem Brustkrebs. Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs wird als gering, jedoch anhand der verfügbaren Daten nicht quantifizierbar eingeschätzt.</p> <p>HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die relevante Patientengruppe wurde zunächst anhand der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses sowie weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) entsprechend des Anwendungsgebiets von Tucatinib ermittelt. Zur Plausibilisierung der Ergebnisse wurde außerdem eine Analyse von Krankenkassenabrechnungsdaten

durchgeführt. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der Spanne der Ergebnisse beider Ansätze (Tabelle 3-8).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientenpopulation vor (Abschnitt 4.4.3 in Modul 4A). Somit ist davon auszugehen, dass alle Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, bei der Behandlung mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin von dem in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A beschriebenen Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes und der aktuellen Therapieoptionen wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen.

Aktuelle Leitlinien zur Therapie des Brustkrebses wurden in nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken recherchiert. Neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur

„Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (Langversion 4.3 Februar 2020), herausgegeben durch das Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe, wurden aktuell gültige Leitlinien der Kommission Mamma in der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), der *European Society for Medical Oncology* (ESMO), der American Society for Clinical Oncology (ASCO) und des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) herangezogen.

Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurde die Fachinformation von Tucatinib (TUKYSA®) herangezogen.

Relevante Informationen zur Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses in Deutschland wurden auf den Internetseiten des RKI (www.rki.de, www.krebsdaten.de) und des GEKID (www.gekid.de) recherchiert. Zu gezielten Fragestellungen wurde jeweils eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt. Zu gezielten Fragestellungen, für die keine aktuellen bundesweiten epidemiologischen Daten vorlagen, wurde eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed (www.pubmed.gov) durchgeführt.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

Zusätzlich wurde zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von der Seagen Germany GmbH eine Analyse von Krankenkassenabrechnungsdaten beauftragt, die von der Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Methodik und Ergebnisse der Analyse sind in 3.2.4 beschrieben. Eine Beschreibung der Methodik und Ergebnisse der Analyse nach STROSA findet sich in [35].

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (2021): Brustkrebs Diagnose: Klassifikation. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/klassifikation.html>.
2. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe. [Zugriff: 08.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
3. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) (2020): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 30.07.2020]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH) (2020): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.3 - Februar 2020. [Zugriff: 04.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
5. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. (2017): Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians; 67(4):290-303.
6. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987): Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science (New York, NY); 235(4785):177-82.
7. Bertaut A, Mounier M, Desmoulins I, Guiu S, Beltjens F, Darut-Jouve A, et al. (2015): Stage IV breast cancer: a population-based study about prognostic factors according to HER2 and HR status. European journal of cancer care; 24(6):920-8.
8. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T (2018): Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. Journal of cancer research and clinical oncology; 144(7):1347-55.
9. Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR (2017): Characteristics and treatment of human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: 43,485 cases from the National Cancer Database treated in 2010 and 2011. American journal of surgery; 213(2):426-32.
10. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, et al. (2006): Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 24(36):5658-63.

11. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, et al. (2019): Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *International journal of cancer*; 144(2):263-72.
12. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. (2019): Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *British journal of cancer*; 121(12):991-1000.
13. Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM (2017): Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Scientific reports*; 7:45411.
14. Wu SG, Li H, Tang LY, Sun JY, Zhang WW, Li FY, et al. (2017): The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A SEER database analysis. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*; 39(6):1010428317705082.
15. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, et al. (2018): Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. *Cancer management and research*; 10:287-95.
16. National Cancer Institute (NCI) (2021): Cancer stat facts: Female breast cancer subtypes. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
17. Palmieri D, Bronder JL, Herring JM, Yoneda T, Weil RJ, Stark AM, et al. (2007): Her-2 Overexpression Increases the Metastatic Outgrowth of Breast Cancer Cells in the Brain. *Cancer Research*; 67(9):4190.
18. Seoane J, De Mattos-Arruda L (2014): Brain metastasis: new opportunities to tackle therapeutic resistance. *Mol Oncol*; 8(6):1120-31.
19. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhöffer T, Park-Simon TJ, Schmidt M, et al. (2018): Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*; 102:1-9.
20. Lin NU, Bellon JR, Winer EP (2004): CNS metastases in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 22(17):3608-17.
21. Lin NU, Winer EP (2007): Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 13(6):1648-55.
22. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. (2018): Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 36(26):2736-40.
23. National Comprehensive Cancer Network (2021): NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer - NCCN Evidence Blocks - Version 1.2021 - January 15, 2021. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGHSSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO) (2018): Mammakarzinom der Frau - Leitlinie (Stand: Januar 2018). [Zugriff: 04.01.2020]. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
25. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. (2020): 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 31(12):1623-49.
 26. Seagen B.V. (2021): TUKYSA®; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 27. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) (2020): Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases - Guidance for Industry. [Zugriff: 30.01.2021]. URL: <https://www.fda.gov/media/121317/download>.
 28. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hübner J (2020): Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *International Journal of Cancer*; 147(3):709-18.
 29. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Datenbankabfrage mit Prävalenz für 2016; Stand der Datenbank: 17.12.2019. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
 30. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Datenbankabfrage mit Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; für 2004 bis 2016; Stand der Datenbank: 17.12.2019. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
 31. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Datenbankabfrage der Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland für 2009-2016; Stand der Datenbank: 17.12.2019. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
 32. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Datenbankabfrage, Brustdrüse (C50), Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner, 1999 bis 2016, Stand der Datenbank: 17.12.2019. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
 33. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2020): Datenbankabfrage, Brustdrüse (C50), 5-Jahresprävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner, 2004 bis 2016, Stand der Datenbank: 17.12.2019. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
 34. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2020): Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) - Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Variante 4, : Relativ alte Bevölkerung. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1595496625010&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.

35. Seagen Germany GmbH (2021): Standardisierte BerichtsRoutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA Version 2) zum Projekt „Anzahl der Patienten mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom in Deutschland“.
36. Seagen Germany GmbH (2021): Ergebnisse zum Projekt „Anzahl der Patienten mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom in Deutschland“.
37. Tumorregister München (TRM) (2021): ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) - Survival. [Zugriff: 12.02.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
38. Lindman H, Szilcz M, Freilich J, Carlqvist P, Vertuani S, Anell B, et al. (2019): Abstract P1-16-10: Treatment patterns and outcomes of different subtypes of metastatic breast cancer patients in a Swedish real world setting with a focus on HER2-/HR+ subtype. Cancer Research; 79(4 Supplement):P1-16-0.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Olaparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. [Zugriff: 26.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3159/2019-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-459.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschlussdes Gemeinsamen Bundesausschussesüber eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: 29.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.
41. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Taran FA, et al. (2019): Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. Cancers; 11(1)
42. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J (2016): Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. [Zugriff: 03.08.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf.
43. Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2019): Qualitätsreport 2019,. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf.
44. Bundesministerium für Gesundheit (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: März 2020). [Zugriff: 03.07.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G_KV/KF2020Bund_Maerz_2020.pd.
45. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2020): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-13 bis 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Tucatinib (TUKYSA®)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben (A)	Kontinuierlich: 2-mal täglich 300 mg	365	1
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus		
Capecitabin		Zyklisch: An Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus 2-mal täglich 1.000 mg/m ² KOF	17	14
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lapatinib + Capecitabin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.250 mg	365	1
Capecitabin		Zyklisch: An Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus, 2.000 mg/m ² KOF, aufgeteilt auf zwei Einzelgaben	17	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lapatinib + Trastuzumab i.v.				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.000 mg	365	1
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: 1-mal wöchentlich		
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Capecitabin		Zyklisch: An Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus, 2-mal täglich 1.000 mg/m ² KOF	17	14
Pertuzumab + Trastuzumab i.v.				
Pertuzumab (Perjeta®)	A	Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 840 mg Zyklen 2–17: 420 mg <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 420 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 840 mg + 16 × 420 mg) <u>Folgejahre:</u> 17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Trastuzumab i.v. Q3W		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
<u>Oder:</u> Trastuzumab i.v. Q1W		Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trastuzumab Emtansin				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	A	Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 3,6 mg/kg KG	17	1
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin				
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Gemcitabin		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 1.200 mg/m ² KOF	17	2
Lapatinib + Gemcitabin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.250 mg	365	1
Gemcitabin		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 1.000 mg/m ² KOF	17	2
Lapatinib + Vinorelbin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.250 mg	365	1
Vinorelbin		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines	17	2

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 20 mg/m ² KOF		
Lapatinib + Eribulin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.000 mg	365	1
Eribulin (HALAVEN®)		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 1,23 mg/m ² KOF	17	2
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant				
Abemaciclib (Verzenio®)	A	Kontinuierlich: 2-mal täglich 150 mg	365	1
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Fulvestrant		Zyklisch 1-mal alle 4 Wochen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Initialdosis: 500 mg an Tag 1, 15 und 29 Erhaltungsdosis: 500 mg alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 500 mg alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15 (3 × 500 mg 12 × 500 mg) <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Trastuzumab i.v. + Docetaxel				
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Docetaxel		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, 100 mg/m ² KOF	17	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel				
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
Paclitaxel		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, 175 mg/m ² KOF	17	1
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.				
Everolimus	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 5 mg	365	1
Vinorelbin		Zyklisch: 1-mal wöchentlich 25 mg/m ² KOF	52	1
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1
KOF = Körperoberfläche; KG = Körpergewicht; i.v. = intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Tucatinib (TUKYSA®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dargestellt. Die Darstellung der Kosten folgt der zVT aus Sicht der Seagen Germany GmbH, die im Anwendungsgebiet von Tucatinib lautet (siehe Abschnitt 3.1):

- Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten.

Die Darstellung der Therapieregime erfolgt beispielhaft, d.h. als nicht abschließende Aufzählung und orientiert sich an den für Deutschland relevanten Leitlinien.

Hiervon umfasst ist die zVT des G-BA:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder
- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)

Die Kosten für die zVT des G-BA ebenfalls dargestellt.

Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl der Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer aus Tabelle 3-13 sind den jeweiligen Fachinformationen sowie Angaben aus klinischen Studien entnommen.

In den Fachinformationen der dargestellten Wirkstoffe sind keine maximalen Therapiedauern angegeben. Da es sich jeweils um Dauertherapien handelt, wird als Behandlungsdauer jeweils rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Bei Wirkstoffen, für die laut Fachinformation eine Initial- und eine Erhaltungsdosis empfohlen wird, werden Behandlungsmodus, Behandlungstage, Jahresverbrauch und Kosten jeweils getrennt für das erste Behandlungsjahr und für die Folgejahre dargestellt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer aus Tabelle 3-13 richten sich nach der jeweiligen Fachinformation.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab i.v. und Capecitabin

Tucatinib (TUKYSA®) wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [1]. Trastuzumab wird entweder subkutan oder intravenös verabreicht. Für die intravenöse Darreichungsform liegen Biosimilars vor, welche die

wirtschaftlichere Alternative bilden. Aus diesem Grund werden die Jahrestherapiekosten von Trastuzumab in den folgenden Abschnitten für die intravenöse Darreichungsform hergeleitet.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl der Behandlungen pro Jahr und der Behandlungsdauer aus Tabelle 3-13 sind den Fachinformationen von Tucatinib (TUKYSA®) entnommen [1]. Die Behandlung mit 600 mg Tucatinib (aufgeteilt auf zwei Gaben) erfolgt täglich und soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden. Da keine maximale Therapiedauer definiert ist, wird die Therapie mit Tucatinib entsprechend dem Vorgehen des G-BA in bisherigen Beschlüssen als Dauertherapie angesehen. Innerhalb eines Jahres ergeben sich somit 365 Behandlungen pro Patient, wobei jede Behandlung eine Dauer von einem Tag hat. Dies führt zu 365 Behandlungstagen (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr.

Trastuzumab wird alle 21 Tage intravenös appliziert. Daraus leiten sich 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Patient pro Jahr und eine jeweilige Behandlungsdauer von einem Tag ab. Pro Patient ergeben sich innerhalb eines Jahres folglich 17 Behandlungstage (= 17 Behandlungen × 1 Behandlungstag). Gemäß der Fachinformation von Tucatinib wird bei der intravenösen Gabe von Trastuzumab zwischen Initial- und Erhaltungsdosis differenziert [1]. Im ersten Behandlungsjahr erhalten Patientinnen im ersten Zyklus eine Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) und in den Zyklen 2–17 eine Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG. Im Folgejahr wird 17-mal die Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG verabreicht.

Capecitabin wird in einer Dosierung von 1.000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) 2-mal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus gegeben, woraus sich 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Jahr sowie eine Behandlungsdauer von 14 Tagen pro Zyklus ableiten [1]. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu 238 Behandlungstagen (= 17 Behandlungen × 14 Behandlungstage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Lapatinib und Capecitabin aus Tabelle 3-13 richten sich nach den Angaben aus der Fachinformation von Tyverb® [2]. Dieser ist keine maximale Therapiedauer zu entnehmen, weshalb die Therapiedauer auf ein Jahr standardisiert wird. Die Gabe von 1.250 mg Lapatinib erfolgt 1-mal täglich. Daraus leiten sich 365 Behandlungstage pro Patient sowie eine Behandlungsdauer von einem Tag ab, was zu 365 Behandlungstagen (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr führt.

Capecitabin wird in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF 2-mal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Folglich liegt die jährliche Anzahl der Behandlungen pro Patient bei 17 (= 365 Tage / 21 Tage) und die Behandlungsdauer pro Zyklus bei 14 Tagen. Daraus errechnen sich 238 Behandlungstage (= 17 Behandlungen × 14 Behandlungstage) pro Patient pro Jahr.

Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab i.v.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Lapatinib und Trastuzumab aus Tabelle 3-13 richten sich nach der Fachinformation von Lapatinib [2]. Gemäß den dortigen Angaben werden 1-mal täglich 1.000 mg Lapatinib verabreicht, was hochgerechnet auf ein Jahr 365 Behandlungen pro Patient ergibt. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt einen Tag, was zu 365 Behandlungstagen (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag) führt.

Laut Fachinformation von Tyverb[®] wird Trastuzumab in der intravenösen Darreichungsform einmal wöchentlich gegeben [2]. Dies führt zu 52 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage) pro Patient pro Jahr, wobei jede Behandlung über eine Dauer von einem Tag erfolgt. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage (= 52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr. Im ersten Behandlungsjahr bestehen die 52 Behandlungen aus einer Behandlung mit einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und 51 Behandlungen mit der Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG. Im Folgejahr wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG verabreicht.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Capecitabin

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin aus Tabelle 3-13 sind dem Studienprotokoll der in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargestellten pivotalen Studie HER2CLIMB entnommen, die Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin vergleicht [3]. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll wird Trastuzumab alle 3 Wochen verabreicht, was zu 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Jahr führt. Mit einer Behandlungsdauer von je einem Tag berechnen sich 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (17 Behandlungen × 1 Behandlungstag). Gemäß den Angaben im Studienprotokoll wird bei der Gabe von Trastuzumab zwischen Initial- und Erhaltungsdosis differenziert [3]. Im ersten Behandlungsjahr erhalten Patientinnen im ersten Zyklus eine Initialdosis von 8 mg/kg (KG) und in den Zyklen 2–17 eine Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG. Im Folgejahr wird 17-mal die Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG verabreicht.

Entsprechend den Angaben im Studienprotokoll werden 2-mal täglich 1.000 mg/m² KOF Capecitabin an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tage Behandlungszyklus verabreicht [3]. Die jährliche Anzahl an Behandlungen pro Patient liegt demnach bei 17 (= 365 Tage / 21 Tage) und die Behandlungsdauer pro Zyklus bei 14 Tagen, woraus sich 238 Behandlungstage (= 17 Behandlungen × 14 Behandlungstage) pro Patient pro Jahr berechnen.

Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab i.v.

Pertuzumab wird in Kombination mit Trastuzumab verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-13 basieren auf [4].

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung mit Pertuzumab in 21-Tage-Zyklen, woraus sich 17 Behandlungen pro Jahr ergeben. Mit einer Behandlungsdauer von je einem Tag führt dies zu 17 Behandlungstagen (17 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr. Im ersten Therapiejahr erhalten Patientinnen im ersten Zyklus eine Initialdosis von

840 mg und in den Zyklen 2–17 eine Erhaltungsdosis von 420 mg. Im Folgejahr wird 17-mal die Erhaltungsdosis von 420 mg verabreicht.

Die Gabe von Trastuzumab erfolgt entweder alle drei Wochen, woraus sich 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Jahr berechnen oder wöchentlich, was zu 52 Behandlungen (=365 Tage / 7 Tage) pro Jahr führt [4].

Mit einer Behandlungsdauer von je einem Tag führt dies zu 17 Behandlungstagen (17 Behandlungen × 1 Behandlungstag) bzw. 52 Behandlungstagen (52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr. Bei der 3-wöchentlichen Anwendung beträgt die empfohlene Initialdosis im ersten Zyklus des ersten Therapiejahres 8 mg/kg KG. In den Zyklen 2–17 liegt die empfohlene Erhaltungsdosis bei 6 mg/kg KG. Im Folgejahr wird Patientinnen 17-mal die Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG verabreicht. In der wöchentlichen Anwendung beträgt die empfohlene Initialdosis im ersten Zyklus des ersten Therapiejahres 4 mg/kg KG. In den Zyklen 2–52 wird eine Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG verabreicht. Im Folgejahr erhalten Patientinnen 52-mal die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG.

Trastuzumab Emtansin

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Trastuzumab Emtansin aus Tabelle 3-13 entsprechen den Dosierungsempfehlungen aus der Fachinformation von Kadcyla® [5]. Demnach werden 3,6 mg/kg KG Trastuzumab Emtansin alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht, woraus sich 17 Behandlungen pro Jahr (= 365 Tage / 21 Tage) ergeben. Die Behandlungsdauer beträgt jeweils einen Tag, was zu 17 Behandlungstagen (= 17 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr führt.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Gemcitabin

Trastuzumab wird in Kombination mit Gemcitabin verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind [6] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben werden 1.200 mg/m² KOF Gemcitabin an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Folglich liegt die jährliche Anzahl der Behandlungen pro Patient bei 17 (= 365 Tage / 21 Tage) und die Behandlungsdauer pro Zyklus bei 2 Tagen, woraus sich 34 Behandlungstage (= 17 Behandlungen × 2 Behandlungstage) pro Patient pro Jahr berechnen.

Gemäß den Angaben in [6] wird Trastuzumab i.v. wöchentlich verabreicht, woraus sich 52 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage) pro Patient pro Jahr berechnen. Pro Behandlung beträgt die Behandlungsdauer jeweils einen Tag, was zu 52 Behandlungstagen (= 52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr führt. Im ersten Behandlungsjahr bestehen die 52 Behandlungen aus einer Behandlung mit der Initialdosis von 4 mg/kg KG und aus 51 Behandlungen mit der Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG. Im Folgejahr wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG verabreicht.

Lapatinib in Kombination mit Gemcitabin

Lapatinib wird in Kombination mit Gemcitabin angewendet. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind der Publikation [7] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben

werden 1.250 mg Lapatinib 1-mal täglich verabreicht, was hochgerechnet auf ein Jahr 365 Behandlungen pro Patient ergibt. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt einen Tag, woraus sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen \times 1 Behandlungstag) ableiten. Die Gabe von 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin erfolgt an Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus [7]. Folglich liegt die jährliche Anzahl der Behandlungen pro Patient bei 17 (= 365 Tage / 21 Tage). Die Behandlungsdauer pro Zyklus beträgt 2 Tage, woraus sich 34 Behandlungstage (= 17 Behandlungen \times 2 Behandlungstage) pro Patient pro Jahr berechnen.

Lapatinib in Kombination mit Vinorelbin

Lapatinib wird in Kombination mit Vinorelbin verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind der Publikation [8] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben werden 1.250 mg Lapatinib 1-mal täglich verabreicht, was hochgerechnet auf ein Jahr 365 Behandlungen pro Patient ergibt. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt einen Tag, woraus sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen \times 1 Behandlungstag) ableiten.

Eine Dosis von 20,0 mg/m² KOF Vinorelbin wird an Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus gegeben, was zu 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Patient pro Jahr führt [8]. Pro Zyklus beträgt die Behandlungsdauer 2 Tage, woraus sich 34 Behandlungstage (= 17 Behandlungen \times 2 Behandlungstage) pro Patient pro Jahr ableiten.

Lapatinib in Kombination mit Eribulin

Lapatinib wird in Kombination mit Eribulin appliziert. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind [9] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Gabe von 1.000 mg Lapatinib 1-mal täglich, was hochgerechnet auf ein Jahr zu 365 Behandlungen pro Patient führt. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt einen Tag, woraus sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen \times 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr berechnen.

Die empfohlene Dosierung von Eribulin beträgt 1,23 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus [9]. Dies führt pro Patient zu 17 Behandlungen im Jahr. Mit einer Behandlungsdauer von zwei Tagen pro Zyklus ergeben sich folglich 34 Behandlungstage (= 17 Behandlungen \times 2 Behandlungstage) pro Patient pro Jahr.

Abemaciclib in Kombination mit Trastuzumab i.v. und Fulvestrant

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Abemaciclib in Kombination mit Trastuzumab und Fulvestrant aus Tabelle 3-13 sind der Publikation [10] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung mit 150 mg Abemaciclib 2-mal täglich, was hochgerechnet auf ein Jahr 365 Behandlungen pro Patient ergibt. Pro Behandlung beträgt die Behandlungsdauer einen Tag, woraus sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen \times 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr berechnen.

Gemäß den Angaben in [10] wird Trastuzumab alle 21 Tage intravenös appliziert. Daraus leiten sich 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Patient pro Jahr und eine jeweilige Behandlungsdauer von einem Tag ab. Pro Patient ergeben sich innerhalb eines Jahres folglich 17 Behandlungstage (= 17 Behandlungen \times 1 Behandlungstag). Bei der Gabe von Trastuzumab

wird zwischen Initial- und Erhaltungsdosis differenziert. Im ersten Behandlungsjahr erhalten Patientinnen im ersten Zyklus eine Initialdosis von 8 mg/kg KG und in den Zyklen 2–17 eine Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG. Im Folgejahr wird 17-mal die Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG verabreicht.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Fulvestrant sind [10] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben wird bei der Gabe von Fulvestrant im ersten Behandlungsjahr zwischen einer Initial- und einer Erhaltungsdosis differenziert. Während der Initialdosis werden 500 mg Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 verabreicht, was zu 336 verbleibenden Tagen im ersten Behandlungsjahr führt. Bei der anschließenden Erhaltungsdosis werden 500 mg Fulvestrant alle 4 Wochen verabreicht, woraus sich 12 Behandlungen (= 336 Tage/28 Tage) ableiten. In Summe ergeben sich im ersten Behandlungsjahr folglich 15 Behandlungen mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag, woraus sich 15 Behandlungstage (= 15 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr berechnen.

In den Folgejahren wird Fulvestrant 1-mal alle 4 Wochen verabreicht, was zu 13 Behandlungen (= 365 Tage / 28 Tage) pro Patient pro Jahr führt. Mit einer Behandlungsdauer pro Behandlung von je einem Tag ergibt dies 13 Behandlungstage (= 13 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Docetaxel

Trastuzumab wird in Kombination mit Docetaxel verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind den Fachinformationen von Docetaxel [11] und Trazimera® [12] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben wird Trastuzumab wöchentlich gegeben. Dies führt zu 52 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage) pro Patient pro Jahr, wobei jede Behandlung über eine Dauer von einem Tag erfolgt. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage (= 52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr. Im ersten Behandlungsjahr bestehen die 52 Behandlungen aus der Behandlung mit einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und aus 51 Behandlungen mit einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG. Im Folgejahr wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG verabreicht.

Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 100 mg/m² KOF alle drei Wochen [11]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Patient. Mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag führt dies zu 17 Behandlungstagen (= 17 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Paclitaxel

Trastuzumab wird in Kombination mit Paclitaxel verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind der Fachinformation von Paclitaxel [13] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben wird Trastuzumab wöchentlich gegeben. Dies führt zu 52 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage) pro Patient pro Jahr, wobei jede Behandlung über eine Dauer von einem Tag erfolgt. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage (= 52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr. Im ersten Behandlungsjahr bestehen die 52 Behandlungen aus der Behandlung mit einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und aus

51 Behandlungen mit einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG. Im Folgejahr wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG verabreicht.

In Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Paclitaxel alle drei Wochen 175 mg/m² KOF [13]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies 17 Behandlungen (= 365 Tage / 21 Tage) pro Patient. Mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag führt dies zu 17 Behandlungstagen (= 17 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr.

Everolimus in Kombination mit Vinorelbin und Trastuzumab i.v.

Everolimus wird in Kombination mit Vinorelbin und Trastuzumab verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-13 sind [14] entnommen. Gemäß den dortigen Angaben werden 1-mal täglich 5 mg Everolimus gegeben, woraus sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr ableiten. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt einen Tag. Daraus berechnen sich 365 Behandlungstage (= 365 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr.

Die Gabe von 25 mg/m² KOF Vinorelbin erfolgt 1-mal wöchentlich, woraus sich 52 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen [14]. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt einen Tag, was zu 52 Behandlungstagen (= 52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr führt.

Gemäß den Angaben in wird Trastuzumab wöchentlich verabreicht. Dies führt zu 52 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage) pro Patient pro Jahr, wobei jede Behandlung einen Tag dauert [14]. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage (= 52 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Patient pro Jahr. Im ersten Behandlungsjahr bestehen die 52 Behandlungen aus der Behandlung mit der Initialdosis von 4 mg/kg KG und aus 51 Behandlungen mit der Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG. Im Folgejahr wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG verabreicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin			
Tucatinib (TUKYSA®)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben (A)	Kontinuierlich: 2-mal täglich 300 mg	365
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17
Capecitabin		Zyklisch: An Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus, 2-mal täglich 1.000 mg/m ² KOF	238
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lapatinib + Capecitabin			
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.250 mg	365
Capecitabin		Zyklisch: An Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus, 2.000 mg/m ² KOF, aufgeteilt auf zwei Einzelgaben	238

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lapatinib + Trastuzumab i.v.			
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.000 mg	365
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet			
Trastuzumab i.v. + Capecitabin			
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17
Capecitabin		Zyklisch: An Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus, 2-mal täglich 1.000 mg/m ² KOF	238
Pertuzumab + Trastuzumab i.v			
Pertuzumab (Perjeta®)	A	Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 840 mg Zyklen 2–17: 420 mg <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 420 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 840 mg + 16 × 420 mg) <u>Folgejahre:</u> 17
Trastuzumab i.v. Q3W		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17
<u>Oder:</u> Trastuzumab i.v. Q1W		Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52
Trastuzumab Emtansin			
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	A	<u>Zyklisch:</u> An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus: 3,6 mg/kg KG	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin			
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52
Gemcitabin		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 1.200 mg/m ² KOF	34
Lapatinib + Gemcitabin			
Lapatinib	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.250 mg	365
Gemcitabin		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 1.000 mg/m ² KOF	34
Lapatinib + Vinorelbin			
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.250 mg	365
Vinorelbin		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 20 mg/m ² KOF	34
Lapatinib + Eribulin			
Lapatinib (Tyverb®)	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1.000 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Eribulin (HALAVEN®)		Zyklisch: An Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 1-mal täglich 1,23 mg/m ² KOF	34
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant			
Abemaciclib (Verzenios®)	A	Kontinuierlich: 2-mal täglich 150 mg	365
Trastuzumab i.v.		Zyklisch: An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 8 mg/kg KG Zyklen 2–17: 6 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 6 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 (1 × 8 mg/kg KG + 16 × 6 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 17
Fulvestrant		Zyklisch 1-mal alle 4 Wochen <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Initialdosis: 500 mg an Tag 1, 15 und 29 Erhaltungsdosis: 500 mg alle 4 Wochen <u>Folgejahre:</u> 500 mg alle 4 Wochen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15 <u>Folgejahre:</u> 13
Trastuzumab i.v. + Docetaxel			
Trastuzumab i.v.	A	Zyklisch: 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Folgejahre:</u> 52
Docetaxel		<u>Zyklisch:</u> An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus: 100 mg/m ² KOF	17
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel			
Trastuzumab i.v.	A	<u>Zyklisch:</u> 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52
Paclitaxel		<u>Zyklisch:</u> An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 175 mg/m ² KOF	17
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.			
Everolimus	A	Kontinuierlich: 1-mal täglich 5 mg	365
Vinorelbin		<u>Zyklisch:</u> 1-mal wöchentlich 25 mg/m ² KOF	52
Trastuzumab i.v.		<u>Zyklisch:</u> 1-mal wöchentlich <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 4 mg/kg KG Zyklen 2–52: 2 mg/kg KG <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 2 mg/kg KG	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 52 (1 × 4 mg/kg KG + 51 × 2 mg/kg KG) <u>Folgejahre:</u> 52

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
KOF = Körperoberfläche; KG = Körpergewicht; i.v. = intravenös; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Tucatinib (TUKYSA®)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem	365	2 × 300 mg	219.000 mg (≙ 1.460 Filmtabletten à 150 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trastuzumab i.v.	lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben (A)	17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (≙ 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg) Zyklen 2–17: 6.595,2 mg (≙ 16 Durchstechflaschen à 420 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 7.007,4 mg (≙ 17 Durchstechflaschen à 420 mg)
Capecitabin		238	3.520 mg (2 × 1.760 mg = 2 × 1.000 mg/m ² × 1,76 m ²)	837.760 mg (≙ 1.428 Filmtabletten à 500 mg und 952 Filmtabletten à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lapatinib + Capecitabin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	365	1.250 mg	456.250 mg (≙ 1.825 Filmtabletten à 250 mg)
Capecitabin		238	3.520 mg (2 × 1.760 mg = 2 × 1.000 mg/m ² × 1,76 m ²)	837.760 mg (≙ 1.428 Filmtabletten à 500 mg und 952 Filmtabletten à 150 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lapatinib + Trastuzumab i.v.				
Lapatinib (Tyverb®)	A	365	1.000 mg	365.000 mg (≙ 1.460 Filmtabletten à 250 mg)
Trastuzumab i.v.		52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (≙ 2 Durchstechflaschen à 150 mg) Zyklen 2–52: 7.007,4 mg (≙ 51 Durchstechflaschen à 150 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 7.144,8 mg (≙ 52 Durchstechflaschen à 150 mg)
Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Trastuzumab i.v.	A	17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (≙ 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg) Zyklen 2–17: 6.595,2 mg (≙ 16 Durchstechflaschen à 420 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 7.007,4 mg (≙ 17 Durchstechflaschen à 420 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Capecitabin		238	3.520 mg (2 × 1.760 mg = 2 × 1.000 mg/m ² × 1,76 m ²)	837.760 mg (≙ 1.428 Filmtabletten à 500 mg und 952 Filmtabletten à 150 mg)
Pertuzumab + Trastuzumab i.v.				
Pertuzumab (Perjeta®)	A	17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 840 mg Zyklen 2–17: 420 mg <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 420 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 840 mg (≙ 2 Durchstechflaschen à 420 mg) Zyklen 2–17: 6.720 mg (≙ 16 Durchstechflaschen à 420 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 7.140 mg (≙ 17 Durchstechflaschen à 420 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trastuzumab i.v. Q3W	A	17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (≙ 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg) Zyklen 2–17: 6.595,2 mg (≙ 16 Durchstechflaschen à 420 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 7.007,4 mg (≙ 17 Durchstechflaschen à 420 mg)
<u>Oder:</u> Trastuzumab i.v. Q1W		52	Erster Zyklus: 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg)	Erster Zyklus: 274,8 mg (≙ 2 Durchstechflaschen à 150 mg) Zyklen 2–52: 7.007,4 mg (≙ 51 Durchstechflaschen à 150 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 7.144,8 mg (≙ 52 Durchstechflaschen à 150 mg)
Trastuzumab Emtansin				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	A	17	247,32 mg (= 3,6 mg × 68,7 kg)	4.204,44 mg (≙ 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 160 mg)
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trastuzumab i.v.		52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (≅ 2 Durchstechflaschen à 150 mg) Zyklen 2–52: 7.007,4 mg (≅ 51 Durchstechflaschen à 150 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 7.144,8 mg (≅ 52 Durchstechflaschen à 150 mg)
Gemcitabin		34	2.112 mg (= 1.200 mg/m ² × 1,76 m ²)	71.808 mg (≅ 34 Durchstechflaschen à 200 mg und 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg)
Lapatinib + Gemcitabin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	365	1.250 mg	456.250 mg (≅ 1.825 Filmtabletten à 250 mg)
Gemcitabin		34	1.760 mg (= 1.000 mg/m ² × 1,76 m ²)	59.840 mg (≅ 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg)
Lapatinib + Vinorelbin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	365	1.250 mg	456.250 mg (≅ 1.825 Filmtabletten à 250 mg)
Vinorelbin		34	35,2 mg (= 20 mg/m ² × 1,76 m ²)	1.196,8 mg (≅ 136 Durchstechflaschen à 10 mg)
Lapatinib + Eribulin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	365	1.000 mg	365.000 mg (≅ 1.460 Filmtabletten à 250 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eribulin (HALAVEN®)		34	2,16 mg (= 1,23 mg/m ² × 1,76 m ²)	73,44 mg (≅ 102 Durchstechflaschen à 0,88 mg)
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant				
Abemaciclib (Verzenios®)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben (A)	365	300 mg	109.500 mg (≅ 730 Filmtabletten à 150 mg)
Trastuzumab i.v.		17	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 549,6 mg (≅ 1 Durchstechflasche à 420 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg) Zyklen 2–17: 6.595,2 mg (≅ 16 Durchstechflaschen à 420 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–17: 7.007,4 mg (≅ 17 Durchstechflaschen à 420 mg)
Fulvestrant		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 15	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 500 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 7.500 mg (≅ 30 Fertigspritzen à 250 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folgejahre:</u> 13	<u>Folgejahre:</u> 500 mg	<u>Folgejahre:</u> 6.500 mg (\cong 26 Fertigspritzen à 250 mg)
Trastuzumab i.v. + Docetaxel				
Trastuzumab i.v.	A	52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (= 4 mg/kg \times 68,7 kg) Zyklen 2–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg \times 68,7 kg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg \times 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 150 mg) Zyklen 2–52: 7.007,4 mg (\cong 51 Durchstechflaschen à 150 mg) <u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 7.144,8 mg (\cong 52 Durchstechflaschen à 150 mg)
Docetaxel		17	176 mg (= 100 mg/m ² \times 1,76 m ²)	2.992 mg (\cong 17 Durchstechflaschen à 160 mg + 17 Durchstechflaschen à 20 mg)
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel				
Trastuzumab i.v.	A	52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (= 4 mg/kg \times 68,7 kg) Zyklen 2–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg \times 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 150 mg) Zyklen 2–52: 7.007,4 mg (\cong 51 Durchstechflaschen à 150 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 7.144,8 mg (≅ 52 Durchstechflaschen à 150 mg)
Paclitaxel		17	308 mg (= 175 mg/m ² × 1,76 m ²)	5.236 mg (≅ 51 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 30 mg)
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.				
Everolimus	A	365	5 mg	1.825 mg (≅ 365 Tabletten à 5 mg)
Vinorelbin		52	44 mg (= 25 mg/m ² × 1,76 m ²)	2.288 mg (≅ 52 Durchstechflaschen à 50 mg)
Trastuzumab i.v.		52	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg) Zyklen 2–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Erster Zyklus: 274,8 mg (≅ 2 Durchstechflaschen à 150 mg) Zyklen 2–52: 7.007,4 mg (≅ 51 Durchstechflaschen à 150 mg)
			<u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg)	<u>Folgejahre:</u> Zyklen 1–52: 7.144,8 mg (≅ 52 Durchstechflaschen à 150 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs aus Tabelle 3-15 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendung, wurden den entsprechenden Fachinformationen und Publikationen klinischer Studien entnommen und mit den Angaben zu den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-14 zusammengeführt.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend der Körperoberfläche oder des Körpergewichts erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Hierzu werden Durchschnittswerte für erwachsene Frauen, basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt [15]. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht erwachsener Frauen 68,7 kg und die durchschnittliche Körpergröße 166 cm. Aus diesen Daten wird die durchschnittliche Körperoberfläche mit Hilfe der Formel von Du Bois (1916) berechnet:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times 0,007184.$$

Demnach ergibt sich für erwachsene Frauen eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,76 m².

Zu bewertendes Arzneimittel

Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab

Gemäß der Fachinformation von TUKYSA[®] werden zweimal täglich 300 mg Tucatinib oral verabreicht, was zu einem Verbrauch von 600 mg pro Tag führt [1]. Pro Patient ergibt sich folglich ein Jahresverbrauch von 219.000 mg, was 1.460 Filmtabletten à 150 mg entspricht.

Die Dosierung von Capecitabin beträgt zweimal täglich 1.000 mg/m² KOF, was mit der zuvor beschriebenen durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen zu einem Verbrauch pro Gabe von 1.760 mg (= 1.000 mg/m² × 1,76 m²) führt. Pro Behandlungstag liegt der Verbrauch somit bei 3.520 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies pro Patient zu einem Verbrauch von 837.760 mg (≅ 1.428 Filmtabletten à 500 mg und 952 Filmtabletten à 150 mg) Capecitabin.

Trastuzumab wird alle drei Wochen als intravenöse Injektion verabreicht. Bei der intravenösen Darreichungsform wird im ersten Behandlungsjahr zwischen einer Initialdosis von 8 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG differenziert. Unter Annahme des zuvor beschriebenen durchschnittlichen Körpergewichts erwachsener Frauen führt die im ersten Zyklus des ersten Behandlungsjahres verabreichte Initialdosis zu einem einmaligen Verbrauch von 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg), was einer Durchstechflasche à 420 mg und einer Durchstechflasche à 150 mg entspricht. Im ersten Behandlungsjahr beträgt der Verbrauch pro Gabe bei der Erhaltungsdosis 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet führt dies zu einem Jahresverbrauch pro Patient von 6.595,2 mg, was 16 Durchstechflaschen à 420 mg entspricht. Im Folgejahr liegt der Verbrauch pro Gabe bei 412,2 mg, was zu einem Jahresverbrauch von 7.007,4 mg (≅ 17 Durchstechflaschen à 420 mg) führt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lapatinib und Capecitabin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Lapatinib und Capecitabin sind der Fachinformation von Tyverb[®] entnommen [2].

Die empfohlene Dosierung von Lapatinib beträgt 1.250 mg pro Tag, woraus sich ein Jahresverbrauch von 456.250 mg berechnet. Dies entspricht 1.825 Filmtabletten à 250 mg.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Capecitabin 2-mal täglich 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1–14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus. Mit der zuvor berechneten durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² ergibt sich ein Verbrauch von 3.520 mg (= 2 × 1.000 mg/m² × 1,76 m²) pro Behandlungstag. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch von 837.760 mg (≅ 1.428 Filmtabletten à 500 mg und 952 Filmtabletten à 150 mg).

Lapatinib und Trastuzumab i.v.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Lapatinib 1.000 mg pro Behandlungstag [2].

Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch von 365.000 mg (≅ 1.460 Filmtabletten à 250 mg).

In Kombination mit Lapatinib wird Trastuzumab wöchentlich mittels einer intravenösen Injektion verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr wird bei Trastuzumab zwischen einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch bei der Initialdosis beträgt 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg), was 2 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.007,4 mg Trastuzumab, was 51 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Im Folgejahr wird eine Erhaltungsdosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht, was pro Gabe zu einem Verbrauch von 137,4 mg führt. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt somit bei 7.144,8 mg, was 52 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht.

Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Trastuzumab und Capecitabin sind dem Studienprotokoll der pivotalen Studie HER2CLIMB entnommen, die Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin mit Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin vergleicht [3].

Demnach wird Trastuzumab alle drei Wochen als intravenöse Injektion verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr wird zwischen einer Initialdosis von 8 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch pro Gabe bei der Initialdosis beträgt 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg), was einer Durchstechflasche à 420 mg und einer Durchstechflasche à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis beträgt der Verbrauch pro Gabe 412,2 mg

(= 6 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet führt dies im ersten Behandlungsjahr zu einem Verbrauch von 6.595,2 mg Trastuzumab, was 16 Durchstechflaschen à 420 mg entspricht. Im Folgejahr liegt die empfohlene Dosierung bei 412,2 mg pro Gabe, was einen Jahresverbrauch von 7.007,4 mg (\cong 17 Durchstechflaschen à 420 mg) ergibt.

Gemäß den Angaben im Studienprotokoll beträgt die empfohlene Dosis von Capecitabin 2-mal täglich 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1–14 eines 21-Tage Zyklus [3]. Mit der durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² berechnet sich der Verbrauch pro Gabe zu 1.760 mg (= 1.000 mg/m² × 1,76 m²). Daraus ergibt sich bei einer Tagesgesamtdosis von 3.520 mg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 837.760 mg, was 1.428 Filmtabletten à 500 mg und 952 Filmtabletten à 150 mg entspricht.

Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab i.v. sind [4] entnommen.

Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung mit Pertuzumab in 21-Tage Zyklen. Im ersten Behandlungsjahr wird bei Pertuzumab zwischen einer Initialdosis von 840 mg (\cong 2 Durchstechflaschen à 420 mg) und einer Erhaltungsdosis mit einem Verbrauch von 420 mg pro Gabe differenziert. Hochgerechnet beträgt der Jahresverbrauch der Erhaltungsdosis im ersten Behandlungsjahr 6.720 mg (\cong 16 Durchstechflaschen à 420 mg). Im Folgejahr wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 420 mg pro Gabe verabreicht, was zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.140 mg führt (\cong 17 Durchstechflaschen à 420 mg).

Trastuzumab wird entweder alle drei Wochen oder wöchentlich als intravenöse Injektion verabreicht [4]. Bei der Q3W-Anwendung von Trastuzumab wird im ersten Behandlungsjahr zwischen einer Initialdosis von 8 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG differenziert. Bei der Initialdosis beträgt der Verbrauch 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg), was einer Durchstechflasche à 420 mg und einer Durchstechflasche à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg), was einer Durchstechflasche à 420 mg entspricht. Hochgerechnet führt die Erhaltungsdosis im ersten Behandlungsjahr zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.595,2 mg, was 16 Durchstechflaschen à 420 mg entspricht. Im Folgejahr wird den Patientinnen eine Erhaltungsdosis von 412,2 mg pro Gabe verabreicht, woraus sich ein Jahresverbrauch von 7.007,4 mg (\cong 17 Durchstechflaschen à 420 mg) berechnet.

In Kombination mit Pertuzumab kann Trastuzumab alternativ 1-mal wöchentlich verabreicht werden [4]. Bei dieser Q1W-Anwendung wird im ersten Behandlungsjahr zwischen einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch bei der Initialdosis beträgt 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg), was zwei Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet führt dies zu einem Jahresverbrauch von 7.007,4 mg, was 51 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Im Folgejahr wird den Patientinnen eine Erhaltungsdosis von 137,4 mg pro Gabe verabreicht, woraus sich ein Jahresverbrauch von 7.144,8 mg (\cong 52 Durchstechflaschen à 150 mg) berechnet.

Trastuzumab Emtansin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Trastuzumab Emtansin sind der Fachinformation von Kadcyla[®] entnommen [5].

Trastuzumab Emtansin wird alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die empfohlene Dosis von Trastuzumab Emtansin beträgt 247,32 mg (= 3,6 mg/kg × 68,7 kg) pro Gabe. Daraus berechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.204,44 mg, was 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 160 mg entspricht.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Gemcitabin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Trastuzumab in Kombination mit Gemcitabin sind [6] entnommen.

In Kombination mit Gemcitabin wird Trastuzumab wöchentlich verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr wird bei Trastuzumab zwischen einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch bei der Initialdosis beträgt 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg), was 2 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.007,4 mg Trastuzumab, was 51 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Im Folgejahr wird die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht, was pro Gabe zu einem Verbrauch von 137,4 mg führt. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt somit bei 7.144,8 mg, was 52 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht.

Gemcitabin wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Nach [6] beträgt die empfohlene Dosierung 1.200 mg/m² KOF. Mit der KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² ergibt sich pro Gabe ein Verbrauch von 2.112 mg (= 1.200 mg/m² × 1,76 m²). Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch von 71.808 mg (≅ 34 Durchstechflaschen à 200 mg und 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg).

Lapatinib in Kombination mit Gemcitabin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Lapatinib in Kombination mit Gemcitabin sind [7] entnommen.

Die empfohlene Dosierung von Lapatinib beträgt 1.250 mg pro Tag, woraus sich ein Jahresverbrauch von 456.250 mg berechnet. Dies entspricht 1.825 Filmtabletten à 250 mg.

Gemäß den Angaben in [7] beträgt die empfohlene Dosierung von Gemcitabin 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus. Mit der zuvor berechneten durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² ergibt sich pro Behandlungstag ein Verbrauch von 1.760 mg (= 1.000 mg/m² × 1,76 m²). Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch von 59.840 mg (≅ 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg).

Lapatinib in Kombination mit Vinorelbin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Lapatinib in Kombination mit Vinorelbin basieren auf [8]. Die in der Studie untersuchte Dosierung von Lapatinib beträgt 1.250 mg pro Tag, woraus sich ein Jahresverbrauch von 456.250 mg berechnet. Dies entspricht 1.825 Filmtabletten à 250 mg.

Die Behandlung mit Vinorelbin erfolgt an 34 Tagen im Jahr und die Dosierung beträgt pro Gabe 20 mg/m² KOF [8]. Mit der zuvor berechneten durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² ergibt sich ein Verbrauch von 35,2 mg (= 20 mg/m² × 1,76 m²) pro Gabe. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch von 1.196,8 mg (≅ 136 Durchstechflaschen à 10 mg).

Lapatinib in Kombination mit Eribulin

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Lapatinib in Kombination mit Eribulin sind [9] entnommen.

Die empfohlene Dosierung von Lapatinib beträgt 1.000 mg pro Tag, woraus sich ein Jahresverbrauch von 365.000 mg berechnet. Dies entspricht 1.460 Filmtabletten à 250 mg.

Eribulin wird an 34 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht und die empfohlene Dosierung pro Gabe beträgt 1,23 mg/m². Unter Verwendung der durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² ergibt sich folglich ein Verbrauch pro Gabe von 2,16 mg (= 1,23 mg/m² × 1,76 m²). Daraus berechnet sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 73,44 mg, was 102 Durchstechflaschen à 0,88 mg entspricht.

Abemaciclib in Kombination mit Trastuzumab i.v. und Fulvestrant

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Abemaciclib in Kombination mit Trastuzumab und Fulvestrant sind [10] entnommen.

Die empfohlene Dosis von Abemaciclib beträgt 2-mal täglich 150 mg. Bei einer Tagesgesamt-dosis von 300 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 109.500 mg, was 730 Filmtabletten à 150 mg entspricht.

Trastuzumab wird alle drei Wochen als intravenöse Injektion verabreicht [10]. Bei der Gabe von Trastuzumab wird im ersten Behandlungsjahr zwischen einer Initialdosis von 8 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG unterschieden. Bei der Initialdosis beträgt der Verbrauch 549,6 mg (= 8 mg/kg × 68,7 kg), was einer Durchstechflasche à 420 mg und einer Durchstechflasche à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 412,2 mg (= 6 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet führt die Erhaltungsdosis im ersten Behandlungsjahr zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.595,2 mg, was 16 Durchstechflaschen à 420 mg entspricht. Im Folgejahr wird den Patientinnen die Erhaltungsdosis von 412,2 mg pro Gabe verabreicht, woraus sich ein Jahresverbrauch von 7.007,4 mg (≅ 17 Durchstechflaschen à 420 mg) berechnet.

Die Gabe von Fulvestrant erfolgt 1-mal alle 4 Wochen. Im ersten Behandlungsjahr wird zwischen einer Initial- und einer Erhaltungsdosis differenziert [10]. Die Initialdosis besteht aus drei Gaben von 500 mg Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29. In der daran anschließenden Erhaltungsdosis wird Fulvestrant alle 4 Wochen gegeben und der Verbrauch pro Gabe beträgt 500 mg. Hochgerechnet führt die Erhaltungsdosis im ersten Behandlungsjahr zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.000 mg. In Summe ergibt sich im ersten Behandlungsjahr somit ein Durchschnittsverbrauch von 7.500 mg Fulvestrant pro Patient, was 30 Fertigspritzen à 250 mg entspricht.

In den Folgejahren werden 500 mg Fulvestrant an 13 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht, was zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.500 mg führt und 26 Fertigspritzen à 250 mg entspricht.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Docetaxel

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel sind den Fachinformationen von Docetaxel und Trazimera® entnommen [11, 12].

In Kombination mit Docetaxel wird Trastuzumab wöchentlich verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr wird bei Trastuzumab zwischen einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch bei der Initialdosis beträgt 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg), was 2 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.007,4 mg Trastuzumab, was 51 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Im Folgejahr wird die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht, was pro Gabe zu einem Verbrauch von 137,4 mg führt. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt somit bei 7.144,8 mg, was 52 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel alle drei Wochen 100 mg/m² KOF [11]. Mit der durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² berechnet sich der Verbrauch pro Gabe zu 176 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.992 mg, was 17 Durchstechflaschen à 160 mg und 17 Durchstechflaschen à 20 mg entspricht.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Paclitaxel

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel sind der Fachinformation von Paclitaxel entnommen [13].

In Kombination mit Paclitaxel wird Trastuzumab wöchentlich verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr wird bei Trastuzumab zwischen einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch bei der Initialdosis beträgt 274,8 mg (= 4 mg/kg × 68,7 kg), was 2 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 137,4 mg (= 2 mg/kg × 68,7 kg). Hochgerechnet ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.007,4 mg Trastuzumab, was 51 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Im Folgejahr wird eine Erhaltungsdosis von

2 mg/kg Körpergewicht verabreicht, was pro Gabe zu einem Verbrauch von 137,4 mg führt. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt somit bei 7.144,8 mg, was 52 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht.

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m² KOF alle drei Wochen. Mit der durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² berechnet sich der Verbrauch pro Gabe zu 308 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.236 mg, was 51 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 30 mg entspricht.

Everolimus in Kombination mit Vinorelbin und Trastuzumab i.v.

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Everolimus in Kombination mit Vinorelbin und Trastuzumab sind [14] entnommen.

Die empfohlene Dosierung von Everolimus beträgt 1-mal täglich 5 mg, woraus sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.825 mg berechnet (\cong 365 Tabletten à 5 mg).

Gemäß den Angaben in [14] werden 25 mg/m² KOF Vinorelbin 1-mal wöchentlich verabreicht. Mit der durchschnittlichen KOF erwachsener Frauen von 1,76 m² berechnet sich der Verbrauch pro Gabe zu 44 mg, was einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.288 mg ergibt (\cong 52 Durchstechflaschen à 50 mg).

Gemäß den Angaben in [14] wird Trastuzumab wöchentlich verabreicht. Im ersten Behandlungsjahr wird bei Trastuzumab zwischen einer Initialdosis von 4 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG differenziert. Der Verbrauch bei der Initialdosis beträgt 274,8 mg (= 4 mg/kg \times 68,7 kg), was 2 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Bei der Erhaltungsdosis liegt der Verbrauch pro Gabe bei 137,4 mg (= 2 mg/kg \times 68,7 kg). Hochgerechnet ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.007,4 mg Trastuzumab, was 51 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht. Im Folgejahr wird die Erhaltungsdosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht, was pro Gabe zu einem Verbrauch von 137,4 mg führt. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt somit bei 7.144,8 mg, was 52 Durchstechflaschen à 150 mg entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tucatinib (TUKYSA®)	TUKYSA® 150 mg, 84 Filmtabletten PZN: 16945168, AVP: 8.021,98 €	7.565,35 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 454,86 € ⁽²⁾]
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL® 150 mg, 120 Filmtabletten N3, PZN: 8865840, FB: 53,87 €	52,10 € [1,77 € ⁽¹⁾]
	CAPECITABIN HEXAL® 500 mg, 120 Filmtabletten N3, PZN: 8867069, FB: 151,57 €	149,80 € [1,77 € ⁽¹⁾]
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA® 420 mg, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 15616540, AVP: 2.163,13 €	2.041,10 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 120,26 € ⁽²⁾]
	TRAZIMERA® 150 mg, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 42,95 € ⁽²⁾]
Lapatinib (Tyverb®)	TYVERB® 250 mg, 70 Filmtabletten PZN: 886073, AVP: 1.722,49 €	1.565,60 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 95,10 € ⁽²⁾ ; 60,02 € ⁽⁴⁾]
Pertuzumab (Perjeta®)	PERJETA®, 420 mg, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 9888530, AVP: 2.779,19 €	2.621,98 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 155,44 € ⁽²⁾]
Docetaxel	BENDADOXEL® 20 mg/ml (20 mg), 1 Durchstechflasche N1, PZN: 8794494, AVP: 172,41 €	162,98 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 7,66 € ⁽²⁾]
	Docetaxel axios® 160 mg/ml (160 mg), 1 Durchstechflasche N1, PZN: 11524054, AVP: 1.397,36 €	1.220,15 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 65,79 € ⁽²⁾ ; 109,65 € ⁽³⁾]
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	KADCYLA® 100 mg, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 2589385, AVP: 1.939,20 €	1.829,96 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 107,47 € ⁽²⁾]
	KADCYLA® 160 mg, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 2589439, AVP: 3.068,31 €	2.894,58 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 171,96 € ⁽²⁾]
Gemcitabin	GEMEDAC® 200 mg, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 293203, AVP: 28,57 €	25,97 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 0,83 € ⁽²⁾]
	GEMCI CELL® 2 g, 1 Durchstechflasche N1, PZN: 5389942, AVP: 193,96 €	183,51 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 8,68 € ⁽²⁾]
Vinorelbin	VINORELBIN axios® 10 mg/1 ml (10 mg), 10 Durchstechflaschen N2, PZN: 10837590, AVP: 293,74 €	278,55 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 13,42 € ⁽²⁾]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	VINORELBIN axios® 10 mg/5 ml (50 mg), 10 Durchstechflaschen N2, PZN: 10837615, AVP: 1.424,29 €	1.355,45 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 67,07 € ⁽²⁾]
Abemaciclib (Verzenios®)	VERZENIOS®, 150 mg 168 Filmtabletten PZN: 14376105, AVP: 7.270,15 €	6.856,46 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 411,92 € ⁽²⁾]
Eribulin (HALAVEN®)	HALAVEN Eisai® 0,44 mg/2 ml (0,88 mg), 6 Durchstechflaschen N2, PZN: 8443122, AVP: 2.429,69 €	2.292,44 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 135,48 € ⁽²⁾]
Fulvestrant	FULVESTRANT EVER Pharma® 250 mg/5 ml (250 mg), 6 Fertigspritzen N3, PZN: 14449235, AVP: 1.895,93 €	1.804,16 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 90,00 € ⁽²⁾]
Paclitaxel	PACLITAXEL Phares® 6 mg/ ml (100 mg), 1 Durchstechflasche PZN: 15383165, AVP: 289,19 €	274,22 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 13,20 € ⁽²⁾]
	PACLITAXEL Tilomed® 6 mg/ ml (30 mg) 1 Durchstechflasche N1, PZN: 12571481, AVP: 101,89 €	95,81 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 4,31 € ⁽²⁾]
Everolimus	EVEROLIMUS Ethypharm® 5 mg 30 Tabletten N2, PZN: 15267068, AVP: 1.022,48 €	972,71 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 48,00 € ⁽²⁾]
Stand ABDA-Artikelstamm: 15.06.2020		
(1) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V		
(2) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V		
(3) Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V		
(4) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Preisinformationen und Abschläge der aufgeführten Arzneimittel sind dem ABDA-Artikelstamm (der Lauer-Taxe) entnommen. Die Daten wurden am 01.02.2021 abgefragt. Tabelle 3-16 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer, MwSt.) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ab. Sofern zutreffend werden folgende Abschläge von dem AVP subtrahiert:

- a) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- b) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V,

- c) Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V und
- d) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

Bei Festbetragsarzneimitteln wird diejenige Packung ausgewählt, deren Festbetrag gleich dem Apothekenverkaufspreis ist. Vom Festbetrag der ausgewählten Packung werden alle Rabatte in der Höhe subtrahiert, wie sie im ABDA-Artikelstamm angegeben sind. Der Generikaabschlag für Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V wird folglich nur dann abgezogen, wenn dieser auch im ABDA-Artikelstamm aufgeführt ist. Die dargestellten Abschläge werden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel, als auch bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden nur verkehrsfähige Packungen herangezogen, die sich im Vertrieb befinden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind. (Re-) Importe sowie Packungen, die nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind, werden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus werden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten nur die Packungen bzw. Packungskombinationen verwendet, die aus GKV-Sicht den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten abbilden.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-15 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-16, ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen². Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Filmtabletten, Durchstechflaschen usw.) pro Packung.

² Dargestellt ist jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

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

Tabelle 3-17: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Tucatinib (TUKYSA®)	TUKYSA® 150 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 16945168 AVP: 8.021,98 €	7.565,35 €	1.460 Tabletten (17,38 Packungen)	131.492,99 €
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA®, 420 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 15616540, AVP: 2.163,13 €	2.041,10 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 34.698,70 €
			<u>Folgejahre:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	<u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA®, 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 Durchstechflasche (1 Packung)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 742,07 €
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL®, 150 mg, 120 Filmtabletten, N3, PZN: 8865840, FB: 53,87 €	52,10 €	952 Tabletten (7,93 Packungen)	413,33 €
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL®, 500 mg, 120 Filmtabletten, N3, PZN: 8867069, FB: 151,57 €	149,80 €	1.428 Tabletten (11,9 Packungen)	1.782,62 €
<i>Summe Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin (1. Behandlungsjahr)</i>				169.129,71 €
<i>Summe Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin i.v. (Folgejahre)</i>				168.387,64 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lapatinib + Capecitabin				
Lapatinib (Tyverb [®])	TYVERB [®] , 250 mg, 70 Filmtabletten, PZN: 886073, AVP: 1.722,49 €	1.565,60 €	1.825 Filmtabletten (26,07 Packungen)	40.817,43 €
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL [®] , 150 mg, 120 Filmtabletten, N3, PZN: 8865840, FB: 53,87 €	52,10 €	952 Filmtabletten (7,93 Packungen)	413,33 €
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL [®] , 500 mg, 120 Filmtabletten, N3, PZN: 8867069, FB: 151,57 €	149,80 €	1.428 Filmtabletten (11,9 Packungen)	1.782,62 €
<i>Summe Lapatinib + Capecitabin</i>				43.013,38 €
Lapatinib + Trastuzumab i.v.				
Lapatinib (Tyverb [®])	TYVERB [®] , 250 mg, 70 Filmtabletten, PZN: 886073, AVP: 1.722,49 €	1.565,60 €	1460 Filmtabletten (20,86 Packungen)	32.653,94 €
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 Durchstechflaschen (53 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €
<i>Summe Lapatinib + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>				71.983,65 €
<i>Summe Lapatinib + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>				71.241,58 €
Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 420 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 15616540, AVP: 2.163,13 €	2.041,10 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 34.698,70 € <u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 Durchstechflasche (1 Packung)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 742,07 €
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL [®] , 150 mg, 120 Filmtabletten, N3, PZN: 8865840, FB: 53,87 €	52,10 €	952 Tabletten (7,93 Packungen)	413,33 €
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL [®] , 500 mg, 120 Filmtabletten, N3, PZN: 8867069, FB: 151,57 €	149,80 €	1.428 Tabletten (11,9 Packungen)	1.782,62 €
<i>Summe Trastuzumab i.v. + Capecitabin (1. Behandlungsjahr)</i>				37.636,72 €
<i>Summe Trastuzumab i.v. + Capecitabin (Folgejahre)</i>				36.894,65 €
Pertuzumab + Trastuzumab i.v.				
Pertuzumab (Perjeta [®])	PERJETA [®] , 420 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 9888530, AVP: 2.779,19 €	2.621,98 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 18 Durchstechflaschen (18 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 47.195,64 € <u>Folgejahre:</u> 44.573,66 €
<i>Trastuzumab Q3W</i>				
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 420 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 15616540, AVP: 2.163,13 €	2.041,10 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 34.698,70 € <u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 Durchstechflasche (1 Packung)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 742,07 €
<i>Oder: Trastuzumab Q1W</i>				
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 150 mg, 1 Durchstechflasche,	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 Durchstechflaschen (53 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
	N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €		<u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €
<i>Summe Pertuzumab + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>				82.636,41 € - 86.525,35 €
<i>Summe Pertuzumab + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>				79.272,36 € - 83.161,30 €
Trastuzumab Emtansin				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	KADCYLA®, 100 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 2589385, AVP: 1.939,20 €	1.829,96 €	17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	31.109,32 €
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	KADCYLA®, 160 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 2589439, AVP: 3.068,31 €	2.894,58 €	17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	49.207,86 €
<i>Summe Trastuzumab Emtansin</i>				80.317,18 €
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin				
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA®, 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 Durchstechflaschen (53 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €
Gemcitabin	GEMEDAC®, 200 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 293203, AVP: 28,57 €	25,97 €	34 Durchstechflaschen	882,98 €
Gemcitabin	GEMCI CELL®, 2 g, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 5389942, AVP: 193,96 €	183,51 €	34 Durchstechflaschen	6.239,34 €
<i>Summe Gemcitabin + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>				46.452,03 €
<i>Summe Gemcitabin + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>				45.709,96 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Lapatinib + Gemcitabin				
Lapatinib (Tyverb [®])	TYVERB [®] , 250 mg, 70 Filmtabletten, PZN: 886073, AVP: 1.722,49 €	1.565,60 €	1.825 Filmtabletten (26,07 Packungen)	40.817,43 €
Gemcitabin	GEMCI CELL [®] , 2 g, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 5389942, AVP: 193,96 €	183,51 €	34 Durchstechflaschen	6.239,34 €
<i>Summe Lapatinib + Gemcitabin</i>				47.056,77 €
Lapatinib + Vinorelbin				
Lapatinib (Tyverb [®])	TYVERB [®] , 250 mg, 70 Filmtabletten, PZN: 886073, AVP: 1.722,49 €	1.565,60 €	1.825 Filmtabletten (26,07 Packungen)	40.817,43 €
Vinorelbin	VINORELBIN axios [®] , 10 mg, 10 Durchstechflaschen, PZN: 10837590, AVP: 293,74 €	278,55 €	136 Durchstechflaschen (13,6 Packungen)	3.788,28 €
<i>Summe Lapatinib + Vinorelbin</i>				44.605,71 €
Lapatinib + Eribulin				
Lapatinib	TYVERB [®] , 250 mg, 70 Filmtabletten, PZN: 886073, AVP: 1.722,49 €	1.565,60 €	1.460 Filmtabletten (20,86 Packungen)	32.653,94 €
Eribulin (HALAVEN [®])	HALAVEN Eisai [®] , 0,88 mg, 6 Durchstechflaschen, PZN: 8443122, AVP: 2.429,69 €	2.292,44 €	102 Durchstechflaschen (17 Packungen)	38.971,48 €
<i>Summe Lapatinib + Eribulin</i>				71.625,42 €
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant				
Abemaciclib (Verzenios [®])	VERZENIOS [®] , 150 mg, 168 Filmtabletten, PZN: 14376105, AVP: 7.270,15 €	6.856,46 €	730 Filmtabletten (4,35 Packungen)	29.792,95 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 420 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 15616540, AVP: 2.163,13 €	2.041,10 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 34.698,70 € <u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 Durchstechflasche (1 Packung)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 742,07 €
Fulvestrant	FULVESTRANT EVER Pharma [®] , 250 mg, 6 Fertigspritzen, N3, PZN: 14449235, AVP: 1.895,93 €	1.804,16 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 30 Fertigspritzen (5 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 26 Fertigspritzen (4,33 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 9.020,80 € <u>Folgejahre:</u> 7.818,03 €
<i>Summe Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant (1. Behandlungsjahr)</i>				74.254,52 €
<i>Summe Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant (Folgejahre)</i>				72.309,68 €
Trastuzumab i.v. + Docetaxel				
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA [®] , 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 Durchstechflaschen (53 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €
Docetaxel	BENDADOCEL [®] , 20 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 8794494, AVP: 172,41 €	162,98 €	17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	2.770,66 €
Docetaxel	DOCETAXEL axios [®] , 160 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 11524054, AVP: 1.397,36 €	1.220,15 €	17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	20.742,55 €
<i>Summe Trastuzumab i.v. + Docetaxel (1. Behandlungsjahr)</i>				62.842,92 €
<i>Summe Trastuzumab i.v. + Docetaxel (Folgejahre)</i>				62.100,85 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel				
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA®, 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 Durchstechflaschen (53 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €
Paclitaxel	PACLITAXEL PhaRes®, 100 mg, 1 Durchstechflasche, PZN: 15383165, AVP: 289,19 €	274,22 €	51 Durchstechflaschen (51 Packungen)	13.985,22 €
Paclitaxel	PACLITAXEL Tillomed®, 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 12571481, AVP: 101,89 €	95,81 €	17 Durchstechflaschen (17 Packungen)	1.628,77 €
<i>Summe Trastuzumab i.v. + Paclitaxel (1. Behandlungsjahr)</i>				54.943,70 €
<i>Summe Trastuzumab i.v. + Paclitaxel (Folgejahre)</i>				54.201,63 €
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.				
Everolimus	EVEROLIMUS Ethypharm®, 5 mg, 30 Tabletten, N2, PZN: 15267068, AVP: 1.022,48 €	972,71 €	365 Tabletten (12,17 Packungen)	11.834,64 €
Vinorelbin	VINORELBIN axios®, 50 mg, 10 Durchstechflaschen, N1, PZN: 10837615, AVP: 1.424,29 €	1.355,45 €	52 Durchstechflaschen (5,2 Packungen)	7.048,34 €
Trastuzumab i.v.	TRAZIMERA®, 150 mg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14219570, AVP: 786,79 €	742,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 53 Durchstechflaschen (53 Packungen) <u>Folgejahre:</u> 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €
<i>Summe Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>				58.212,69 €
<i>Summe Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>				57.470,62 €
i.v. = intravenös; AVP = Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; PZN = Pharmazentralnummer				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab i.v.				
Tucatinib (TUKYSA®)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben (A)	Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v.		Entfällt	-	-
Capecitabin		Entfällt	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lapatinib + Capecitabin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Entfällt	-	-
Capecitabin		Entfällt	-	-
Lapatinib + Trastuzumab i.v.				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v.		Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v. + Capecitabin				
Trastuzumab i.v.	A	Entfällt	-	-
Capecitabin		Entfällt	-	-
Pertuzumab + Trastuzumab i.v.				
Pertuzumab (Perjeta®)	A	Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v. Q3W		Entfällt	-	-
<u>Oder:</u> Trastuzumab i.v. Q1W		Entfällt	-	-
Trastuzumab Emtansin				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	A	Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin				
Trastuzumab i.v.	A	Entfällt	-	-
Gemcitabin		Entfällt	-	-
Lapatinib + Gemcitabin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Entfällt	-	-
Gemcitabin		Entfällt	-	-
Lapatinib + Vinorelbin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Entfällt	-	-
Vinorelbin		Entfällt	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lapatinib + Eribulin				
Lapatinib (Tyverb®)	A	Entfällt	-	-
Eribulin (HALAVEN®)		Entfällt	-	-
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant				
Abemaciclib (Verzenios®)	A	Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v.		Entfällt	-	-
Fulvestrant		Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v. + Docetaxel				
Trastuzumab i.v.	A	Entfällt	-	-
Docetaxel		Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel				
Trastuzumab i.v.	A	Entfällt	-	-
Paclitaxel		<u>Prämedikation:</u> Dexamethason	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 <u>Folgejahre:</u> 17
		<u>Prämedikation:</u> Dimetinden i.v.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 <u>Folgejahre:</u> 17
		<u>Prämedikation:</u> Cimetidin i.v.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17 <u>Folgejahre:</u> 17
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.				
Everolimus	A	Entfällt	-	-
Vinorelbin		Entfällt	-	-
Trastuzumab i.v.		Entfällt	-	-
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v. = intravenös; Q1W = einmal wöchentlich; Q3W = einmal alle 3 Wochen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Folgenden werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, näher ausgeführt. Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen [16].

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten in Ansatz zu bringen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztlichen Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und Kosten für ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich folgende zusätzliche GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und für die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zu bewertendes Arzneimittel: Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es fallen lediglich zusätzliche GKV-Leistungen bei der Gabe von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel an.

Trastuzumab i.v. in Kombination mit Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel ist bei der Gabe von Paclitaxel eine Prämedikation zu verabreichen [13]. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 in den Angaben zur Behandlungsdauer ausgeführt, ist in der Fachinformation von Paclitaxel keine maximale Therapiedauer angegeben. Folglich wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Vor der Gabe von Paclitaxel müssen Patienten folgende Medikation erhalten:

- Dexamethason 20 mg (oral oder intravenös)
- H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (50 mg intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum (hier: Dimetinden)

- H2-Antihistaminikum: Cimetidin (200 mg intravenös) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum.

Für den Kombinationspartner Trastuzumab fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Die Kostendarstellung folgt dem Vorgehen des G-BA in seinem Beschluss zu Atezolizumab im Anwendungsgebiet triple-negatives Mammakarzinom[17].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation: Dexamethason (oral)	4,67 €
Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	5,97 €
Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	3,81 €
i.v. = intravenös	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dexamethason

Eine Prämedikation mit Dexamethason ist vor jeder Gabe von Paclitaxel gefordert und kann entweder oral oder intravenös verabreicht werden [13]. Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden die Kosten mit Hilfe der oralen Darreichungsform berechnet [18].

Wie in Tabelle 3-20 aufgeführt, wird eine N2-Packung mit 50 Tabletten à 20 mg herangezogen. Eine Tablette à 20 mg verursacht Kosten in Höhe von 2,3368 € (116,84 € pro Packung / 50 Tabletten). Pro Anwendung sind zwei Tabletten à 20 mg erforderlich. Folglich kostet Dexamethason pro Anwendung 4,67 €.

Dimetinden

Gemäß der Fachinformation zu Paclitaxel ist zudem eine Prämedikation mit einem H1-Antihistaminikum vorgesehen [13]. Empfohlen wird die Anwendung von 50 mg Diphenhydramin intravenös. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird hier intravenöses Dimetinden als äquivalentes H1-Antihistaminikum verwendet [18].

Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation von Dimetinden [19]. Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg KG angezeigt. Unter Annahme des durchschnittlichen Körpergewichts erwachsener Frauen von 68,7 kg [15] ergibt sich ein

Verbrauch pro Anwendung von 6,87 mg (\cong 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat à 4 mg). Eine Ampulle à 4 mg kostet 2,986 €, was pro Anwendung zu Kosten von 5,97 € führt.

Cimetidin

Des Weiteren ist eine Prämedikation mit einem H₂-Antihistaminikum (entweder Cimetidin oder Ranitidin) vorgesehen [13], welches als intravenöse Injektion verabreicht werden soll. Unter Berücksichtigung der auf dem deutschen Markt befindlichen wirtschaftlichsten Alternative, wird hier Cimetidin i.v. in Ansatz gebracht. Wie in Tabelle 3-17 aufgeführt, wird eine N2-Packung mit 10 Ampullen à 200 mg für die Berechnung herangezogen. Der Verbrauch pro Anwendung beträgt 300 mg (\cong 2 Ampullen à 200 mg). Eine Ampulle verursacht Kosten in Höhe von 1,903 € (19,03 € / 10 Ampullen), sodass die Kosten pro Anwendung 3,81 € betragen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prämedikation

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ¹⁾
Dexamethason (oral)	2 × 20 mg	DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten®, 50 Tabletten, N2 PZN: 13721936 FB: 118,61 €	116,84 € [1,77 € ⁽¹⁾]	2 Tabletten à 20 mg	4,67 €
Dimetinden (i.v.)	6,87 ml (1 ml/10 kg KG)	HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung®, 5 Ampullen, N1 PZN: 14039916 AVP: 18,62 €	14,93 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 0,42 € ⁽²⁾ ; 1,50 € ⁽⁴⁾]	2 Ampullen à 4 mg	5,97 €
Cimetidin (i.v.)	300 mg	H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2ml Injektionslösung®, 10 Ampullen, N2 PZN: 4109633 FB: 21,55 €	19,03 € [1,77 € ⁽¹⁾ ; 0,75 € ⁽³⁾]	2 Ampullen à 200 mg	3,81 €

Stand ABDA-Artikelstamm: 01.02.2021

1): Dargestellt sind die gerundeten Werte. Die Berechnung der Zusatzkosten in Tabelle 3-21 erfolgt jedoch mit den ungerundeten Werten.

- (1) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- (2) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V
- (3) Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V
- (4) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht; FB = Festbetrag; PZN = Pharmazentralnummer; AVP = Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab i.v.			
Nicht zutreffend			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason (oral)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 79,45 €
			<u>Folgejahre:</u> 79,45 €
		Prämedikation: Dimetinden (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101,52 €
			<u>Folgejahre:</u> 101,52 €
		Prämedikation: Cimetidin (i.v.)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 64,70 €
			<u>Folgejahre:</u> 64,70 €
<i>Summe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Paclitaxel (1. Behandlungsjahr)</i>			245,67 €
<i>Summe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Paclitaxel (Folgejahre)</i>			245,67 €
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v. = intravenös			

Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen berücksichtigt [20, 21].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Tucatinib [1] sowie der jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien [5, 11, 13, 22-24].

Die Art der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-22 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [25].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 15. Dezember 2020, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen:

„Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit dem Wirkstoff Trastuzumab-Emtansin ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig“ [25].

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71,00 € bzw. von 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23).

Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit dem Wirkstoff Trastuzumab Emtansin	81,00 €

Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab i.v.					
Tucatinib (TUKYSA®)	Nicht zutreffend				
Capecitabin	Nicht zutreffend				
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lapatinib + Capecitabin					
Lapatinib (Tyverb®)	Nicht zutreffend				
Capecitabin	Nicht zutreffend				
Lapatinib + Trastuzumab i.v.					
Lapatinib (Tyverb®)	Nicht zutreffend				
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
Trastuzumab i.v. + Capecitabin					
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
Capecitabin	Nicht zutreffend				
Pertuzumab + Trastuzumab i.v.					
Pertuzumab (Perjeta®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
Trastuzumab i.v. Q3W	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
<u>Oder:</u> Trastuzumab i.v. Q1W	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab Emtansin					
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit dem Wirkstoff Trastuzumab Emtansin	Erstes Behandlungsjahr			
		81,00 €	1	17	1.377,00 €
		Folgejahre			
		81,00 €	1	17	1.377,00 €
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin					
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Erstes Behandlungsjahr			
		81,00 €	2	17	2.754,00 €
		Folgejahre			
		81,00 €	2	17	2.754,00 €
Lapatinib + Gemcitabin					
Lapatinib	Nicht zutreffend				
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	2	17	2.754,00 €
Lapatinib + Vinorelbin					
Lapatinib	Nicht zutreffend				
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	2	17	2.754,00 €
Lapatinib + Eribulin					
Lapatinib	Nicht zutreffend				
Eribulin (HALAVEN®)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	2	17	2.754,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant					
Abemaciclib (Verzenio®)	Nicht zutreffend				
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	17	1.207,00 €
Fulvestrant	Nicht zutreffend				
Trastuzumab i.v. + Docetaxel					
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Erstes Behandlungsjahr			
		81,00 €	1	17	1.377,00 €
		Folgejahre			
		81,00 €	1	17	1.377,00 €
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel					
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Erstes Behandlungsjahr			
		81,00 €	1	17	1.377,00 €
		Folgejahre			
		81,00 €	1	17	1.377,00 €
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.					
Everolimus	Nicht zutreffend				
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Erstes Behandlungsjahr			
		81,00 €	1	52	4.212,00 €
		Folgejahre			
		81,00 €	1	52	4.212,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl der Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Erstes Behandlungsjahr			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
		Folgejahre			
		71,00 €	1	52	3.692,00 €
i.v. = intravenös					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab i.v.					
Tucatinib (TUKYSA®)	Erwachsene Patienten mit	131.492,99 €	-	-	131.492,99 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab i.v.	HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben (A)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 35.440,77 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.207,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36.647,77 €
Capecitabin		<u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €	-	<u>Folgejahre:</u> 1.207,00 €	<u>Folgejahre:</u> 35.905,70 €
<i>Gesamtkosten Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin (1. Behandlungsjahr)</i>					170.336,71 €
<i>Gesamtkosten Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>					169.594,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lapatinib + Capecitabin					
Lapatinib (Tyverb®)	A	40.817,43 €	-	-	40.817,43 €
Capecitabin		2.195,95 €	-	-	2.195,95 €
<i>Gesamtkosten Lapatinib + Capecitabin</i>					43.013,38 €
Lapatinib + Trastuzumab i.v.					
Lapatinib (Tyverb)	A	32.653,94 €	-	-	32.653,94 €
Trastuzumab i.v.		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.692,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 43.021,71 €
		<u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €		<u>Folgejahre:</u> 3.692,00 €	<u>Folgejahre:</u> 42.279,64 €
<i>Gesamtkosten Lapatinib + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>					75.675,65 €
<i>Gesamtkosten Lapatinib + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>					74.933,58 €
Trastuzumab i.v. + Capecitabin					
Trastuzumab i.v.	A	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 35.440,77 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.207,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36.647,77 €
		<u>Folgejahre:</u>		<u>Folgejahre:</u>	<u>Folgejahre:</u>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		34.698,70 €		1.207,00 €	35.905,70 €
Capecitabin		2.195,95 €	-	-	2.195,95 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Capecitabin (1. Behandlungsjahr)</i>					38.843,72 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Capecitabin (Folgejahre)</i>					38.101,65 €
Pertuzumab + Trastuzumab i.v.					
Pertuzumab (Perjeta®)	A	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 47.195,64 € <u>Folgejahre:</u> 44.573,66 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.207,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.207,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 48.402,64 € <u>Folgejahre:</u> 45.780,66 €
Trastuzumab i.v. Q3W		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 35.440,77 € <u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.207,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.207,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36.647,77 € <u>Folgejahre:</u> 35.905,70 €
<u>Oder:</u> Trastuzumab i.v. Q1W		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.692,00 € <u>Folgejahre:</u> 3.692,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 43.021,71 € <u>Folgejahre:</u> 42.279,64 €
<i>Gesamtkosten Pertuzumab + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>					85.050,41 € - 91.424,35 €
<i>Gesamtkosten Pertuzumab + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>					81.686,36 € - 88.060,30 €
Trastuzumab Emtansin					
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	A	80.317,18 €	-	1.377,00 €	81.694,18 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab Emtansin</i>					81.694,18 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab i.v. + Gemcitabin					
Trastuzumab i.v.	A	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.692,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 43.021,71 €
		<u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €		<u>Folgejahre:</u> 3.692,00 €	<u>Folgejahre:</u> 42.279,64 €
Gemcitabin		7.122,32 €	-	2.754,00 €	9.876,32 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Gemcitabin (1. Behandlungsjahr)</i>					52.898,03 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Gemcitabin (Folgejahre)</i>					52.155,96 €
Lapatinib + Gemcitabin					
Lapatinib (Tyverb®)	A	40.817,43 €	-	-	40.817,43 €
Gemcitabin		6.239,34 €	-	2.754,00 €	8.993,34 €
<i>Gesamtkosten Lapatinib + Gemcitabin</i>					49.810,77 €
Lapatinib + Vinorelbin					
Lapatinib (Tyverb®)	A	40.817,43 €	-	-	40.817,43 €
Vinorelbin		3.788,28 €	-	2.754,00 €	6.542,28 €
<i>Gesamtkosten Lapatinib + Vinorelbin</i>					47.359,71 €
Lapatinib + Eribulin					
Lapatinib (Tyverb®)	A	32.653,94 €	-	-	32.653,94 €
Eribulin (HALAVEN®)		38.971,48 €	-	2.754,00 €	41.725,48 €
<i>Gesamtkosten Lapatinib + Eribulin</i>					74.379,42 €
Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant					
Abemaciclib (Verzenios®)	A	29.792,95 €	-	-	29.792,95 €
Trastuzumab i.v.		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 35.440,77 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.207,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 36.647,77 €
	<u>Folgejahre:</u> 34.698,70 €		<u>Folgejahre:</u> 1.207,00 €	<u>Folgejahre:</u> 35.905,70 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fulvestrant		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 9.020,80 € <u>Folgejahre:</u> 7.818,03 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> - <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 9.020,80 € <u>Folgejahre:</u> 7.818,03 €
<i>Gesamtkosten Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant (1. Behandlungsjahr)</i>					75.461,52 €
<i>Gesamtkosten Abemaciclib + Trastuzumab i.v. + Fulvestrant (Folgejahre)</i>					73.516,68 €
Trastuzumab i.v. + Docetaxel					
Trastuzumab i.v.	A	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.692,00 € <u>Folgejahre:</u> 3.692,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 43.021,71 € <u>Folgejahre:</u> 42.279,64 €
Docetaxel		23.513,21 €	-	1.377,00 €	24.890,21 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Docetaxel (1. Behandlungsjahr)</i>					67.911,92 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Docetaxel (Folgejahre)</i>					67.169,85 €
Trastuzumab i.v. + Paclitaxel					
Trastuzumab i.v.	A	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.692,00 € <u>Folgejahre:</u> 3.692,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 43.021,71 € <u>Folgejahre:</u> 42.279,64 €
Paclitaxel		15.613,99 €	245,67 €	1.377,00 €	17.236,66 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Paclitaxel (1. Behandlungsjahr)</i>					60.258,37 €
<i>Gesamtkosten Trastuzumab i.v. + Paclitaxel (Folgejahre)</i>					59.516,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Everolimus + Vinorelbin + Trastuzumab i.v.					
Everolimus	A	11.834,64 €	-	-	11.834,64 €
Vinorelbin		7.048,34 €	-	4.212,00 €	11.260,34 €
Trastuzumab i.v.		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 39.329,71 € <u>Folgejahre:</u> 38.587,64 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 3.692,00 € <u>Folgejahre:</u> 3.692,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 43.021,71 € <u>Folgejahre:</u> 42.279,64 €
<i>Gesamtkosten Everolimus Vinorelbin. + Trastuzumab i.v. (1. Behandlungsjahr)</i>					66.116,69 €
<i>Gesamtkosten Everolimus Vinorelbin. + Trastuzumab i.v. (Folgejahre)</i>					65.374,62 €
<i>Spanne über alle zweckmäßigen Vergleichstherapien (1. Behandlungsjahr)</i>					38.843,72 € - 91.424,35 €
<i>Spanne über alle zweckmäßigen Vergleichstherapien (Folgejahre)</i>					38.101,65 € - 88.060,30 €
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v. = intravenös; Q1W = einmal wöchentlich; Q3W = einmal alle 3 Wochen					

Im ersten Behandlungsjahr beträgt die untere Kostenspanne über alle zweckmäßigen Vergleichstherapien **38.843,72 €**. Sie entspricht den Jahrestherapiekosten von Capecitabin in Kombination mit Trastuzumab. Die obere Kostenspanne im ersten Behandlungsjahr beträgt **91.424,35 €**. Sie ist durch die Jahrestherapiekosten von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab gegeben.

In den Folgejahren liegt die untere Kostenspanne über alle zweckmäßigen Vergleichstherapien bei **38.101,65 €**. Sie entspricht den Jahrestherapiekosten von Capecitabin in Kombination mit Trastuzumab. Die obere Kostenspanne in den Folgejahren beträgt **88.060,30 €** und ist durch die Jahrestherapiekosten von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab gegeben.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an

Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Versorgungssituation

Tucatinib wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben [1].

Im Anwendungsbiet von Tucatinib existiert keine allgemeine Standardtherapie. Je nach Vortherapie der Patienten kommen verschiedene Therapiealternativen zu Tucatinib in Frage. Dabei ist bisher kein anderes Arzneimittel, das speziell nach 2 HER2 gerichteten Behandlungsschemata zugelassen ist, auf dem deutschen Markt verfügbar (s. Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1.). Bedingt durch Neuzulassungen und Zulassungserweiterungen unterliegt der Markt derzeit einer hohen Dynamik. Vor diesem Hintergrund sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Tucatinib ist aus diesen Gründen direkt nach der Zulassung nicht möglich.

Kontraindikation

Gegenanzeigen für die Anwendung von Tucatinib (TUKYSA®) sind laut Fachinformation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [1].

Gegenanzeigen für die Anwendung von Trastuzumab i.v. oder s.c. sind laut Fachinformationen [26, 27]:

- Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt

Gegenanzeigen für die Anwendung von Capecitabin sind laut Fachinformation [28]

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen
- Überempfindlichkeit gegen Capecitabin oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil
- Bekannter, vollständiger Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel
- Schwangerschaft und Stillzeit

- schwere Leukopenie
- Neutropenie oder Thrombozytopenie
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Kürzliche oder gleichzeitige Behandlung mit Brivudin
- Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet

Von einem gehäuften Auftreten von Überempfindlichkeiten gegenüber einem der Wirkstoffe ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen. Ein vollständiger DPD-Mangel ist laut Fachinformation von Capecitabin betrifft 0,01 bis 0,5 % der Kaukasier und ist daher im Kontext der Versorgungsanteile zu vernachlässigen [28]. Für die Häufigkeiten der weiteren Kontraindikationen von Capecitabin liegen keine belastbaren Informationen zur Häufigkeit vor. Insgesamt ist durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zu erwarten.

Patientenpräferenz

In der Versorgungsrealität werden nicht alle Patienten, für die Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet angezeigt ist, diese Therapie auch erhalten. Folgende Gegebenheiten könnten dazu führen, dass Tucatinib nicht zum Einsatz kommt:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit
- eine generelle Entscheidung der Patienten gegen eine weitere antineoplastische Therapie
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für bestehende bzw. zu erwartende Therapiealternativen oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie

Therapieabbrüche

Bisher existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Therapie mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Versorgungsalltag in Deutschland. Daher werden als Näherung die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der in Modul 4 dargestellten pivotalen Studie HER2CLIMB näher betrachtet. In der Studie HER2CLIMB wurde im Tucatinib-Arm eine Abbruchrate jeglicher Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse von 11,1 % beobachtet. Bezogen auf Tucatinib wurde im Studienbericht eine Abbruchrate im Tucatinib-Arm von 5,7 % berichtet (Datenschnitt: 04.09.2019).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin kann sowohl stationär als auch ambulant angewendet werden. Weder für die Initiierung der Therapie noch im weiteren Verlauf ist eine stationäre Aufnahme der Patienten notwendig. Es ist davon auszugehen, dass die Anwendung regelhaft im ambulanten Bereich stattfindet. Der Anteil der Patienten, der im stationären Bereich behandelt wird, ist daher als gering einzuschätzen jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht quantifizierbar.

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

Aus den oben genannten Gründen ist eine quantitative Abschätzung des Versorgungsanteils von Tucatinib zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, sodass sich keine Änderungen der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient ist ebenfalls nicht abschätzbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata zur Bestimmung von Behandlungsdauer und Verbrauch wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen. Informationen zu empfohlenen Therapieregimen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden aktuellen Leitlinien entnommen (s. Tabelle 3-1). Die Dosierung und Behandlungsdauer weiterer in den Leitlinien empfohlener Therapieregime wurde den in einer orientierenden Recherche identifizierten Publikationen klinischer Studien entnommen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße, auf deren Grundlage entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes [15].

Die Angaben zu den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ (Stand 15.12.2020) entnommen [25]

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen [20, 21].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden dem ABDA-Artikelstamm (der Lauer-Taxe) am 01.02.2021 entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Seagen B.V. (2021): TUKYSA®; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Novartis Europharm Limited (2008): Tyverb® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Seattle Genetics Inc. (2019): Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab in Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB). Studienprotokoll. Version 10 (25.03.2019). VERTRAULICH.
4. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. (2010): Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 28(7):1138-44.
5. Roche Registration GmbH (2013): Kadcyla®; Fachinformation. Stand: 12/2019 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippen JE (2004): Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*; 5(2):142-7.
7. Gómez HL, Neciosup S, Tosello C, Mano M, Bines J, Ismael G, et al. (2016): A Phase II Randomized Study of Lapatinib Combined With Capecitabine, Vinorelbine, or Gemcitabine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With

- Progression After a Taxane (Latin American Cooperative Oncology Group 0801 Study). Clin Breast Cancer; 16(1):38-44.
8. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, Pikiel J, Staroslawska E, Potemski P, et al. (2015): Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. Breast; 24(6):769-73.
 9. Bischoff J, Barinoff J, Mundhenke C, Bauerschlag DO, Costa SD, Herr D, et al. (2018): A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab-pretreated patients with HER-2-positive metastatic breast cancer (E-VITA). Anti-cancer drugs; 30(4):394-401.
 10. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. (2020): Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology; 21(6):763-75.
 11. AxioNovo GmbH (2011): docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 12. Pfizer Europe MA EEIG (2018): Trazimera® Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; Fachinformation. Stand: 01/2021 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. Tillomed Pharma GmbH (2014): Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2019 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. Andre F, O'Regan R, Ozguroglu M, Toi M, Xu B, Jerusalem G, et al. (2014): Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology; 15(6):580-91.
 15. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
 16. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. [Zugriff: 08.11.2002]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$). [Zugriff: 03.02.2012]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4236/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_BAnz.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom). [Zugriff: 12.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf.

19. Gebro Pharma GmbH (1981): Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [Zugriff: 17.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 17.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4416/2020-08-11_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_BAnz.pdf.
22. Roche Registration GmbH (2013): Perjeta®; Fachinformation. Stand: 04/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. AxioNovo GmbH (2014): vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Eisai GmbH (2011): HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 01/2021 [Zugriff: 12.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. GKV-Spitzenverband (2020): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. [Zugriff: 17.11.2020]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.
26. Roche Registration GmbH (2000): Herceptin® i. v.; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Roche Registration GmbH (2000): Herceptin® s.c.; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Roche Registration GmbH (2001): Xeloda® 150/500 mg; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation [1]:

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TUKYSA sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Medikamenten gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Tucatinib (zwei 150-mg-Tabletten), die kontinuierlich zweimal täglich in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wie in der in Tabelle 1 beschriebenen Dosierung eingenommen werden. Weitere Informationen sind in den Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel Trastuzumab und Capecitabin zu finden. Die Bestandteile der Behandlung können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung

Behandlung	Dosis	Behandlungstage	Zeitpunkt relativ zur Nahrungsaufnahme
Tucatinib	300 mg oral zweimal täglich	Kontinuierlich	Unabhängig von den Mahlzeiten
Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Tag 1 bis 14 alle 21 Tage	Innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit
Trastuzumab Intravenöse Gabe Initialdosis Nachfolgende Dosen ODER Subkutane Gabe	8 mg/kg intravenös 6 mg/kg intravenös 600 mg subkutan	Tag 1 Alle 21 Tage Alle 21 Tage	Nicht zutreffend

Die Behandlung mit TUKYSA sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht vertretbaren Nebenwirkung fortgesetzt werden.

Ausgelassene Dosen

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassung

Die empfohlenen Anpassungen der Tucatinib-Dosis für Patienten mit Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) sind in den Tabellen 2 und 3 angegeben. Bezüglich Dosisanpassungen bei Toxizitäten, die mutmaßlich durch das gleichzeitig verabreichte Trastuzumab und Capecitabin hervorgerufen wurden, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel zu konsultieren.

Tabelle 2: Empfohlene Reduktionen der Tucatinib-Dosis bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Tucatinib-Dosis
Empfohlene Anfangsdosis	300 mg zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	250 mg zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich
Dritte Dosisreduktion	150 mg zweimal täglich ¹

1. Bei Patienten, die 150 mg oral zweimal täglich nicht vertragen, sollte TUKYSA dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 3: Empfohlene Anpassungen der Tucatinib-Dosis bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Anpassung der Tucatinib-Dosis
Diarrhoe	Grad 1 und 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 ohne Antidiarrhoika-Behandlung	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren. Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf derselben Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 3 mit Antidiarrhoika-Behandlung	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren. Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der nächst niedrigen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 4	Tucatinib dauerhaft absetzen.
ALT, AST oder Bilirubin erhöht ²	Grad 1 Bilirubin ($>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 2 Bilirubin ($>$ $1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der gleichen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 3 ALT oder AST ($>$ 5 bis $20 \times$ ULN) ODER Grad 3 Bilirubin ($>$ 3 bis $10 \times$ ULN)	Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der nächst niedrigen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 4 ALT oder AST ($>$ $20 \times$ ULN) ODER Grad 4 Bilirubin ($>$ $10 \times$ ULN)	Tucatinib dauerhaft absetzen.
	ALT oder AST $>$ $3 \times$ ULN) UND Bilirubin $>$ $2 \times$ ULN	Tucatinib dauerhaft absetzen.
Sonstige Nebenwirkungen	Grad 1 und 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der nächst niedrigen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 4	Tucatinib dauerhaft absetzen.

1. Schweregrade basierend auf den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) des National Cancer Institute, Version 4.03

2. Abkürzungen: ULN = obere Normgrenze (upper limit of normal); ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase

Gleichzeitige Gabe mit CYP2C8-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C8-Inhibitoren ist zu vermeiden. Lässt sich die Anwendung zusammen mit einem starken CYP2C8-Inhibitor nicht vermeiden, sollte die Anfangsdosis von Tucatinib auf 100 mg oral zweimal täglich verringert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors seit 3 Eliminationshalbwertszeiten sollte Tucatinib wieder in der Dosierung wie vor Beginn der Behandlung mit dem Inhibitor eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Bei Anwendung zusammen mit moderaten CYP2C8-Inhibitoren sollte die Überwachung auf Nebenwirkungen von TUKYSA verstärkt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten ab 65 Jahren erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten über 80 Jahren wurde Tucatinib nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Leber (Child-Pugh C) wird eine reduzierte Anfangsdosis von 200 mg (zweimal täglich oral) empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TUKYSA bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TUKYSA ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und sollten nicht vorher gekaut, zerkleinert oder geteilt werden (siehe Abschnitt 5.2).

TUKYSA soll ungefähr im Abstand von 12 Stunden jeden Tag zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. TUKYSA kann gleichzeitig mit Capecitabin eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laboruntersuchungen

ALT, AST und Bilirubin erhöht

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.8). ALT, AST und Bilirubin sollten alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden, anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kreatinin ohne beeinträchtigte Nierenfunktion erhöht

Aufgrund der Hemmung des renalen tubulären Transports von Kreatinin kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins (durchschnittlicher Anstieg: 30 %) ohne Beeinflussung der glomerulären Funktion (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Nicht auf Kreatinin beruhende alternative Marker wie BUN, Cystatin C oder die berechnete GFR können zur Ermittlung einer möglicherweise beeinträchtigten Nierenfunktion herangezogen werden.

Diarrhoe

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über Diarrhoe, auch über schwere Fälle mit Dehydratation, Hypotonie, akuter Nierenschädigung und Tod berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Sofern klinisch angezeigt, sollten bei Diarrhoe Antidiarrhoika angewendet werden. Bei einer Diarrhoe mit Schweregrad ≥ 3 sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden; anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Je nach klinischer Indikation sollten diagnostische Tests durchgeführt werden, um bei Diarrhoe mit Schweregrad 3 oder 4 bzw. bei einer Diarrhoe beliebigen Schweregrads mit erschwerenden Begleitumständen (Dehydratation, Fieber, Neutropenie) infektiöse Ursachen auszuschließen.

Embryo-fetale Toxizität

Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus kann Tucatinib bei Anwendung an Schwangeren schädliche Wirkungen auf den Fetus haben. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien führte die Verabreichung von Tucatinib an trächtige Kaninchen während der Organogenese zu Anomalien bei den Feten. Die Exposition der Muttertiere war dabei ähnlich der klinischen Exposition bei empfohlener Dosierung.

Schwangere sollten über das mögliche Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten ebenfalls angewiesen werden, im Zeitraum während und bis zu mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung auf wirksame Weise zu verhüten.

Sensitive CYP3A-Substrate

Tucatinib ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Folglich besitzt Tucatinib das Potenzial für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Wird Tucatinib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht, so ist bezüglich Empfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren die jeweilige Fachinformation des anderen Arzneimittels zu konsultieren. Eine gleichzeitige Behandlung von Tucatinib und CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. Ist eine solche gemeinsame Anwendung unvermeidlich, sollte die Dosis des CYP3A-Substrats gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels verringert werden.

P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib mit einem P-gp-Substrat führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieses Substrats, was die mit P-gp-Substraten assoziierte Toxizität verstärken könnte. Es sollte eine Dosisreduktion von P-gp-Substraten (einschließlich sensitiver intestinaler Substrate wie Dabigatran) gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, und P-gp-Substrate sind mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können.

Starke CYP3A-/moderate CYP2C8-Induktoren

Die gemeinsame Anwendung von Tucatinib mit einem starken CYP3A- oder einem moderaten CYP2C8-Induktor führte zu einer Verringerung der Tucatinib-Konzentrationen, wodurch die Wirkung von Tucatinib vermindert sein könnte. Eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Induktor oder einem moderaten CYP2C8-Induktor sollte vermieden werden.

Starke/moderate CYP2C8-Inhibitoren

Die gemeinsame Anwendung von Tucatinib mit einem starken CYP2C8-Inhibitor führte zu einer Erhöhung der Tucatinib-Konzentrationen, was das Risiko einer durch Tucatinib bedingten Toxizität erhöhen kann. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C8-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Es liegen keine klinischen Daten vor zur Auswirkung der gemeinsamen Anwendung von moderaten CYP2C8-Inhibitoren auf die Tucatinib-Konzentrationen. Bei moderaten CYP2C8-Inhibitoren sollte die Überwachung des Patienten auf Nebenwirkungen von Tucatinib verstärkt werden.

Informationen über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 55,3 mg Natrium pro 300-mg-Dosis. Dies entspricht 2,75 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 60,6 mg Kalium pro 300-mg-Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder solchen, die eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tucatinib wird vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert. Es ist ein stoffwechselbasierter Inaktivator von CYP3A und hemmt die renalen Transporter von Metformin und Kreatinin. Tucatinib ist ein Substrat von P-gp.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tucatinib

CYP3A/CYP2C8-Induktoren

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tucatinib mit Rifampicin (einem starken CYP3A- und moderaten CYP2C8-Induktor) zu einer Verringerung der Tucatinib-Konzentrationen führte (0,6-fache C_{\max} [90%-KI: 0,5; 0,8] und 0,5-fache AUC [90%-KI: 0,4; 0,6]). Die gemeinsame Verabreichung von Tucatinib und starken CYP3A- oder moderaten CYP2C8-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin ist zu vermeiden, da dies die Wirkung von Tucatinib vermindern könnte (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

CYP2C8-Inhibitoren

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tucatinib mit Gemfibrozil (einem starken CYP2C8-Inhibitor) zu erhöhten Tucatinib-Konzentrationen führte (1,6-fache C_{\max} [90%-KI: 1,5; 1,8] und 3,0-fache AUC [90%-KI: 2,7; 3,5]). Die gemeinsame Verabreichung von Tucatinib und starken CYP2C8-Inhibitoren wie Gemfibrozil ist zu vermeiden, da dies das Risiko einer durch Tucatinib bedingten Toxizität erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tucatinib mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor) zu erhöhten Tucatinib-Konzentrationen führte (1,3-fache C_{\max} [90%-KI: 1,2; 1,4] und 1,3-fache AUC [90%-KI: 1,3; 1,4]). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Protonenpumpenhemmer

Ausgehend von klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen, die mit Tucatinib durchgeführt wurden, konnten bei der Kombination von Tucatinib und Omeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) keine Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Wirkungen von Tucatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Tucatinib ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu erhöhten Midazolam-Konzentrationen

fürte (3,0-fache C_{max} [90%-KI: 2,6; 3,4] und 5,7-fache AUC [90%-KI: 5,0; 6,5]). Durch die gleichzeitige Verabreichung von Tucatinib mit sensitiven CYP3A-Substraten wie Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Everolimus, Ibrutinib, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Saquinavir, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Tipranavir, Triazolam und Vardenafil können sich die systemischen Expositionen dieser Substrate erhöhen, wodurch die damit verbundene Toxizität zunehmen kann. Eine gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und CYP3A-Substraten sollte vermieden werden, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. Ist eine solche gemeinsame Anwendung unvermeidlich, sollte die Dosis des CYP3A-Substrats gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels verringert werden.

P-gp-Substrate

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Digoxin (einem sensitiven P-gp-Substrat) zu erhöhten Digoxin-Konzentrationen führte (2,4-fache C_{max} [90%-KI: 1,9; 2,9] und 1,5-fache AUC [90%-KI: 1,3; 1,7]). Die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib mit einem P-gp-Substrat könnte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieses Substrats führen, was möglicherweise die mit dem P-gp-Substrat assoziierte Toxizität verstärkt. Es sollte eine Dosisreduktion von P-gp-Substraten (einschließlich sensitiver intestinaler Substrate wie Dabigatran) gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, und P-gp-Substrate sind mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2C8-Substrate

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) zu erhöhten Repaglinid-Konzentrationen führte (1,7-fache C_{max} [90%-KI: 1,4; 2,1] und 1,7-fache AUC [90%-KI: 1,5; 1,9]). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

MATE1/2K-Substrate

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Metformin (einem MATE1/2-K-Substrat) zu erhöhten Metformin-Konzentrationen führte (1,1-fache C_{max} [90%-KI: 1,0; 1,2] und 1,4-fache AUC [90%-KI: 1,2; 1,5]). Durch Tucatinib verringerte sich die renale Clearance von Metformin ohne Auswirkungen auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), gemessen anhand der Iohexol-Clearance und des Cystatin C im Serum. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

CYP2C9-Substrate

Ausgehend von klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen, die mit Tucatinib durchgeführt wurden, wurden bei der Kombination von Tucatinib und Tolbutamid (einem sensitiven CYP2C9-Substrat) keine Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Erfahrungen an Tieren zeigen, dass eine Anwendung von Tucatinib während der Schwangerschaft zu gesundheitsschädlichen pharmakologischen Wirkungen beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind führen könnte. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während und bis zu mindestens 1 Woche nach der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten ebenfalls angewiesen werden, im Zeitraum während und bis zu mindestens 1 Woche nach der Behandlung auf wirksame Weise zu verhüten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Siehe auch Abschnitt 4.6 der Fachinformationen von Trastuzumab und Capecitabin.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tucatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). TUKYSA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tucatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Tucatinib der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Sollte die Patientin während der Behandlung schwanger werden, so muss ihr die mögliche Gefahr für das ungeborene/neugeborene Kind erläutert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Tucatinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit TUKYSA unterbrochen werden. Eine Woche nach der Behandlung kann das Stillen fortgesetzt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien bei Männern oder Frauen durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Tucatinib die Fertilität von gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TUKYSA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Beurteilung, ob der Patient zur Durchführung von Aufgaben, bei denen Urteilsvermögen sowie motorische oder kognitive Fähigkeiten erforderlich sind, in der Lage ist, sollte der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten ($\geq 5\%$) während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 sind Diarrhoe (13 %), erhöhter ALT-Wert (6 %) und erhöhter AST-Wert (5 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 29 % der mit Tucatinib behandelten Patienten auf und umfassten Diarrhoe (4 %), Erbrechen (3 %) und Übelkeit (2 %).

Bei 6 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Absetzen von TUKYSA führten; die häufigsten dieser zum Behandlungsabbruch führenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (1 %) und erhöhte ALT-Werte (1 %). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von TUKYSA führten, traten bei 23 % der Patienten auf; die häufigsten zu einer Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (6 %), erhöhte ALT-Werte (5 %) und erhöhte AST-Werte (4 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt zusammengefassten Daten stammen aus der Anwendung von TUKYSA bei 431 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER-2-positivem Brustkrebs, die TUKYSA in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Rahmen zweier Studien – HER2CLIMB und ONT-380-005 – erhalten hatten (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Dauer der Exposition gegenüber TUKYSA betrug in diesen Studien 7,4 Monate (Streuung: $< 0,1$; 43,6).

In diesem Abschnitt sind die unter der Behandlung beobachteten Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
Untersuchungen	Sehr häufig	AST erhöht, ALT erhöht, Bilirubin im Blut erhöht ³ , Gewichtsabnahme

1. Stomatitis umfasst Stomatitis, oropharyngeale Schmerzen, Ulzeration im Mund, Schmerzen im Mund, Ulzeration an den Lippen, Glossodynie, Blasenbildung an der Zunge, Lippenbläschen, orale Dysästhesie, Ulzeration an der Zunge, aphthöse Ulzera

2. Ausschlag umfasst makulopapulöses Exanthem, Exanthem, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, pustulöses Exanthem, pruritisches Exanthem, erythematöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, Urtikaria, allergische Dermatitis, Palmarerythem, Plantarerythem und Hauttoxizität

3. Eine Erhöhung des Bilirubinwerts im Blut umfasste auch Hyperbilirubinämie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

ALT, AST oder Bilirubin erhöht

Im Rahmen der Studie HER2CLIMB traten bei 41 % der Patienten, die mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin behandelt wurden, erhöhte ALT-, AST- oder Bilirubinwerte auf. Bei 9 % der Patienten traten Ereignisse mit Schweregrad 3 und höher auf. Erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte führten bei 9 % der Patienten zu einer Dosisreduktion und bei 1,5 % zu einem Behandlungsabbruch. Der Median der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten erhöhter ALT-, AST- oder Bilirubinwerte beliebigen Schweregrades betrug 37 Tage; in 84 % der Fälle normalisierten sich die Werte wieder, was im Median 22 Tage dauerte. Eine Überwachung und Dosisanpassung (einschließlich Absetzen der Behandlung) sind zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Diarrhoe

Im Rahmen der Studie HER2CLIMB trat bei 82 % der Patienten, die mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin behandelt wurden, eine Diarrhoe auf. Bei 13 % der Patienten war der Schweregrad der Diarrhoe 3 oder höher. Zwei Patienten, die eine Grad-4-Diarrhoe entwickelten, verstarben anschließend, wobei die Diarrhoe zum Tod beitrug. Diarrhoe führte bei 6 % der Patienten zu einer Dosisreduktion und bei 1 % zu einem Behandlungsabbruch. Im Median betrug die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Diarrhoe beliebigen Schweregrades 12 Tage; 81 % der Diarrhoe-Ereignisse klangen wieder ab, was im Median 8 Tage dauerte. Eine prophylaktische Anwendung von Antidiarrhoika war nicht erforderlich. Bei weniger als der Hälfte der Behandlungszyklen, in denen über Diarrhoefälle berichtet wurde, kamen Antidiarrhoika zum Einsatz. Im Median wurden die Antidiarrhoika über 3 Tage pro Zyklus angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Erhöhte Kreatininwerte ohne beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten, die mit Tucatinib behandelt wurden, kam es aufgrund der Hemmung des renalen tubulären Transports von Kreatinin zu einem Anstieg des Serumkreatinins ohne Beeinflussung der glomerulären Funktion. In klinischen Studien traten die Serumkreatininerhöhungen (durchschnittlicher Anstieg: 30 %) innerhalb des ersten Zyklus mit Tucatinib auf; während der Behandlung blieben die Werte erhöht, aber stabil und normalisierten sich nach dem Absetzen der Behandlung wieder.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Studie HER2CLIMB waren 82 Patienten, die Tucatinib erhielten, ≥ 65 Jahre alt und 8 davon ≥ 75 Jahre. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 34 % der Patienten ≥ 65 Jahren auf, im Vergleich zu 28 % bei < 65 -jährigen Patienten. Die Anzahl der Patienten ≥ 75 Jahren war zu gering, um Unterschiede bezüglich der Sicherheit beurteilen zu können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und es ist nicht bekannt, ob bei der Behandlung einer Überdosierung mit Tucatinib eine Hämodialyse von Nutzen ist. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen und es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Annex IIB des EPAR handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (s. Abschnitt 4.1 der Fachinformation) [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für Tucatinib (TUKYSA®) liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Für Tucatinib (TUKYSA®) liegt kein Annex IV des EPAR und somit auch keine abweichenden Anforderungen vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung finden sich in der Zusammenfassung des Risk Management Plans [3]:

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Diarrhoe	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Empfehlungen für diagnostische Tests, die klinisch angezeigt sind um infektiöse Ursachen auszuschließen, finden sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation 	Keine
Hepatotoxizität	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4 Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryo-fetale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Eine Empfehlung zur Überprüfung des Schwangerschaftsstatus bei gebärfähigen Frauen vor Beginn einer Therapie mit Tucatinib findet sich in Abschnitt 4.6 der Fachinformation Eine Empfehlung für reproduktionsfähige Frauen und Männer zum Gebrauch von Kontrazeptiva während und bis mindestens eine Woche nach der Behandlung findet sich in Abschnitt 4.6 der Fachinformation 	Keine
Fehlende Informationen		
Patienten mit vorheriger kumulativer Anthracyclin-Dosis äquivalent zu > 360 mg/m ² Doxorubicin	Keine	keine
Patienten, die bekannte Träger von Hepatitis B und/oder Hepatitis C sind oder die Autoimmunhepatitis, sklerosierende Cholangitis oder eine andere bekannte chronische Lebererkrankung haben	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4 Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation 	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Quelle: Zusammenfassung des EU Risk Management Plans für Tucatinib (TUKYSA®) [3]		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Fachinformation von Tucatinib (TUKYSA®) [1] sowie auf den EPAR [2] einschließlich der Zusammenfassung des RMP [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Seagen B.V. (2021): TUKYSA®; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Tukysa. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Summary of Risk Management Plan for TUKYSA®. [Zugriff: 07.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tukysa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend [1].			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Tucatinib (TUKYSA®) ist der 18.02.2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26 die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Aus der Fachinformationen von Tucatinib [1] ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [2].

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

Es wurde die EBM-Version aus dem 1. Quartal 2021 verwendet [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Seagen B.V. (2021): TUKYSA®; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand:1. Quartal 2021. [Zugriff: 06.02.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf.