Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung

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

Stand: 25.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **5**
Abkürzungsverzeichnis **6**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **9**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 102

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 104

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (vereinfachte Klassifikation) 16
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (nach UICC) 19
Tabelle 3-3: Kriterien des Mammakarzinom-Gradings (nach Elston und Ellis) 20
Tabelle 3-4: Relative 5-Jahres-Überlebensraten von Frauen nach Subtyp und Ausbreitung der Erkrankung (SEER Datenbank 18 des National Cancer Institute, US-amerikanische Überlebensdaten 2011-2017) 21
Tabelle 3-5: Berechnung zu Schritt 1: Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der Brustkrebs-Sterbefälle 37
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die mindestens zwei Therapien erhalten haben 40
Tabelle 3-7: Schätzung der Neuerkrankungen und Sterbefälle für das Mammakarzinoms in den Jahren 2021 bis 2026 42
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 44
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 55
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 63
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 70
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Prämedikation bei der Anwendung von Paclitaxel 78
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 79
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 82
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen 90
Tabelle 3-20: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen 97
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung 97

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 103

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Behandlungsempfehlung des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms der Kommission Mamma der AGO e.V. 24

Abbildung 3-2: Behandlungsempfehlung des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms unabhängig von PD-L1-Status und Keimbahnmutation in BRCA1/2 oder PALB2 der Kommission Mamma der AGO e.V. 29

Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 32

Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2015-2016 33

Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient/-innen im Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan 35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ADP	Adenosin Diphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA1/2	BReast CAncer 1/2
CHO	Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CINV	Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogen-Rezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Gem	Gemcitabin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv/negativ	Hormonrezeptor-positiv/negativ
IC	Immunzellen (Immune Cells)

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (International Classification of Diseases)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Proliferationsmarker Kiel-Antigen 67
KOF	Körperoberfläche
MES	2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure
MRT	Magnetresonanztomografie
mTNBC	Metastasierter TNBC
nab-Pac	Nab-Paclitaxel
NCCN®	National Comprehensive Cancer Network®
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PEG	Polyethylenglykol
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PLD	PEG-liposomales Doxorubicin (PEG-Liposomal Doxorubicin)
PgR	Progesteron-Rezeptor
RB1	Retinoblastom-Protein 1
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SG	Sacituzumab Govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor Node Metastasis)
TPC	Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician´s Choice)

Abkürzung	**Bedeutung**
TP53	Tumorprotein 53
TRM	Tumorregister München
Trop-2	Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A1	Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase 1A1
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan (SG) (Trodelvy®) lautet: „Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*metastatic Triple-*

Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung“ [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zieht die Gilead Sciences GmbH (im Folgenden Gilead genannt) eine Monotherapie unter Auswahl von **Capecitabin**, **Eribulin** oder **Vinorelbin** heran.

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 30. April 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-023, Niederschrift vom 28. Juni 2021) stattgefunden. Das damalige vorläufige Anwendungsgebiet, das dem Beratungsgespräch zugrunde lag, lautete: „Sacituzumab govitecan ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens zwei Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben“. Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zVT als Monotherapie vergeben [2]:

- Capecitabin

  oder

- Eribulin

  oder

- Vinorelbin

  oder

- eine Anthrazyklin- *oder* Taxan-haltige Therapie (nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

Nach der G-BA-Beratung am 30. April 2021 hat sich im Laufe der Zulassung die Formulierung des Anwendungsgebiets von SG geringfügig geändert. SG ist laut Fachinformation als **Monotherapie** zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit nicht resezierbarem ~~inoperablem~~ ~~lokal fortgeschrittenem~~ oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr **systemische** Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen ~~für~~ die ~~metastasierende~~ **fortgeschrittene** Erkrankung. Gilead geht davon aus, dass die nachträglichen Anpassungen im Wortlaut keinen Einfluss auf das

Anwendungsgebiet und damit die Vergabe der zVT haben, da es sich bei jedem nicht resezierbarem TNBC um einen lokal fortgeschrittenen Tumor handelt. Hinsichtlich der Spezifizierung der Vortherapien, von denen mindestens eine zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erfolgt sein muss, ist ebenfalls nicht davon auszugehen, dass sich daraus Auswirkungen auf die zVT ergeben. In der Therapie des TNBC wird unter dem Begriff fortgeschrittener Brustkrebs der nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene und metastasierte TNBC zusammengefasst. Sobald ein Tumor nicht resezierbar ist, handelt es sich um eine palliative Situation, bei der sich die systemische Therapie für die Patient/-innen nicht unterscheidet [3]. Biomarkerspezifische Therapien wie Checkpoint- oder Poly(Adenosin Diphosphat [ADP]-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren werden in der Regel bereits in der Erstlinie eingesetzt, wenn der Biomarker zu dem entsprechenden Zeitpunkt vorliegt. Ab der Zweitlinie sind vor allem Monochemotherapien zugelassen und entsprechend den Leitlinien und Empfehlungen vorgesehen [4].

Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapien stellen für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung sowie für die palliative Situation die systemische Therapie der Wahl dar [5]. Patientinnen und Patienten mit einem TNBC erhalten ab einer Tumorgröße von über 5 mm (ab T1b) in der Regel immer eine (neo)adjuvante Therapie mit einem Taxan (in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie) und/oder Anthrazyklin [4]. Das vorliegende Anwendungsgebiet von SG umfasst Patient/-innen, die bereits zwei oder mehr Vortherapien erhalten haben. Für diese Patient/-innen sind die Möglichkeiten einer Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Chemotherapie sowie einer möglichen Re-Therapie in der Regel erschöpft. Sind die Patient/innen auf die Erst- und Zweitlinie progredient, lässt dies auf einen chemoresistenten bzw. chemorefraktären Tumor schließen [6]. Für Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin kommen darüber hinaus nur Patient/-innen mit fortgeschrittenem Brustkrebs in Betracht, die bereits mit Anthrazyklin- und Taxan-basierter Chemotherapie behandelt wurden und diese versagt hat oder deren (erneuter) Einsatz nicht infrage kommt [7-9]. Es ist daher anzunehmen, dass der Anteil der Patient/-innen im Anwendungsgebiet, für den eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt, sehr gering ist.

Da der G-BA mehrere alternative Therapieoptionen als zweckmäßig erachtet und gemäß 5. Kapitel § 6, Absatz 4 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) der Zusatznutzen nicht gegen alle zVT nachgewiesen werden muss [10], wenn mehrere als gleichermaßen zweckmäßig gesehen werden, werden für den Nachweis des Zusatznutzens **Capecitabin**, **Eribulin** und **Vinorelbin** herangezogen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben im Abschnitt 3.1 beruhen auf Unterlagen, die öffentlich zugänglich sind (VerfO des G-BA, die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT, Therapieleitlinien und Übersichtsartikel) und der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs.

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. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift vom 28. Juni 2021 zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-023. Sacituzumab Govitecan zur Behandlung triple-negativen Mammakarzinoms. 2021.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma' (vertreten durch Wolfgang Janni). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
5. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, et al. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2019;79(6):605-17.
6. Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hoefer RA, Zheleva V, Siewertsz van Reesema LL, et al. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. Cancers (Basel). 2020;12(9).
7. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/300/500 mg. Stand der Information: Januar 2021.

8. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml (Eribulin). Stand der Information: Januar 2021.
9. onkovis GmbH. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml. Stand der Information: März 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 15. Juli 2021. In Kraft getreten am 28. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. [Zugriff am: 23.09.2021]

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.

Übersicht Brustkrebs

Brustkrebs (Mammakarzinom, Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO]-Klassifikation C50) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und mit 29,5% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [1]. In seltenen Fällen sind auch Männer betroffen (etwa 1% aller Neuerkrankungen) [1].

Das Anwendungsgebiet von SG (Trodelvy®) umfasst Patient/-innen mit einem TNBC, der deshalb hier im Fokus der Charakterisierung der Erkrankung steht. Da für Männer aufgrund der geringen Fallzahl nur wenige Daten vorliegen, beziehen sich die folgenden Angaben im Wesentlichen auf Frauen.

Brustkrebssubtypen – Definition des TNBC

Die Einordnung in die vier distinkten molekularen Brustkrebssubtypen, die sich grundlegend in ihren biologischen Eigenschaften voneinander unterscheiden, erfolgt gemäß Perou und Sorlie [2, 3]. Diese molekularen Subtypen werden anhand des betroffenen Zelltyps (Luminal oder Basal) sowie des Hormonrezeptorstatus (Östrogen-Rezeptor [Estrogen Receptor, ER] und Progesteron-Rezeptor [PgR]), des humanen epidermalen Wachstumsfaktorsrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER2)-Status sowie anhand der Expression des Proliferationsmarkers Kiel-Antigen 67 (Ki-67) in proliferierenden Zellen beschrieben.

Von allen Brustkrebsfällen werden 50-60% dem Luminal A-like Subtypen zugewiesen, je 15-20% dem Subtypen Luminal B-like oder HER2-positiv und 8-37% dem Basal-ähnlichen Subtypen, der mit dem TNBC viele molekularbiologische Eigenschaften teilt [4]. Ki-67 ist ein Proliferationsmarker, der in TNBC höher exprimiert vorliegt als in anderen Brustkrebssubtypen [5]. Hohe Expressionsraten von Ki-67 korrelieren einerseits mit einer schlechten Prognose [6], andererseits mit einem höheren Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie [7]. Tabelle 3-1 zeigt eine vereinfachte Klassifikation, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden [7].

Etwa 10-15% der invasiven Brustkrebserkrankungen gehören zum TNBC, der eine stark heterogene Gruppe von Krebserkrankungen darstellt [8-11] und deshalb eine klare Definition und Abgrenzung zu anderen Brustkrebssubtypen schwierig macht. Gemeinsames Merkmal laut der in Deutschland üblichen Definition ist, dass der ER und PgR nicht oder nur sehr gering (≤1%) exprimiert und HER2 negativ vorliegt [12, 13]. Dieses Merkmal ist allerdings nicht ausschließlich beim TNBC zu finden, sondern tritt auch bei 25% der Basal-ähnlichen Subtypen auf [14]. Die Bezeichnung „Basal-ähnlich" und „triple-negativ" sind nicht synonym zu verwenden [15]. Während TNBC anhand der fehlenden Expression von ER, PgR und HER2 in Deutschland üblicherweise immunhistochemisch klassifiziert wird, wird der Basal-ähnliche Subtyp mittels einer Genexpressionsanalyse bestimmt [15]. International werden zum TNBC auch Hormonrezeptor (HR)-positive Tumoren (ER≤10%) hinzugezählt, welche charakteristisch und prognostisch dem TNBC entsprechen [13, 16]. Auch in Deutschland wird dieses entsprechend berücksichtigt. Bei einer Expression von ≥1% bis 10% spricht man von niedrig ER-positiven Tumoren, da diese häufig den Basal-ähnlichen Subtyp beinhalten und dieses für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte [17, 18].

Tabelle 3-1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (vereinfachte Klassifikation)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition
Luminal A-like		• ER und/oder PgR-positiv • HER2-negativ • Ki-67 niedrig[a]
Luminal B-like	HER2-negativ	• ER und/oder PgR-positiv • HER2-negativ • Ki-67 hoch[a]
	HER2-positiv	• ER und/oder PgR-positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki-67 niedrig oder hoch[a]
HER2-positiv		• ER und PgR-negativ • HER2 überexprimiert oder amplifiziert
TNBC[b]		• ER und PgR-negativ • HER2-negativ

a: Allgemein gültige Cutoff-Werte fehlen. Als niedrig wird entweder von <10% [6, 7] oder <14% [19] und als hoch von >14% [19], >25% [7] oder >30% [6] gesprochen.

b: Beim invasiv duktalen Karzinom entspricht der TNBC dem Basal-ähnlichen Subtyp.

ER: Östrogen-Rezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; Ki-67: Proliferationsmarker Kiel-Antigen 67; PgR: Progesteron-Rezeptor; TNBC: Tripelnegativer Brustkrebs

Quellen: Modifiziert nach [6, 7]

TNBC kann anhand einer Genexpressionsanalyse in sieben etwa prozentual gleichverteilte molekulare Subtypen unterteilt werden, die auf eine Standardtherapie unterschiedlich reagieren [20-22]. Der häufigste molekulare Subtyp ist der Basal-ähnliche Subtyp [21]. Charakteristisch

ist zudem, dass TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen mehr tumor-infiltrierende Lymphozyten aufweist und das Oberflächenprotein Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) in ca. 20-40% aller TNBC-Fälle überexprimiert vorliegt [22-25]. Zudem ist die Expression des Transmembranproteins Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2, Trop-2), das mit Tumorwachstum und Metastasierung assoziiert ist, im Gegensatz zu gesundem Gewebe in 80-90% der soliden epithelialen Tumoren inklusive des TNBC erhöht [26]. Die Überexpression von Trop-2 ist sowohl mit einer erhöhten Tumorprogression als auch mit einem verringerten Gesamtüberleben der Patient/-innen assoziiert [27].

Ätiologie beim TNBC

Die häufigste Ursache von Brustkrebs ist eine Ansammlung von somatischen und epigenetischen Mutationen [28, 29]. Beim TNBC spielen häufig Genmutationen eine Rolle, die bei der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Schäden und dem Phosphoinositid-3-Kinasen-Signalweg beteiligt sind [8]. Weitere Mutationen können in Genen auftreten, die mit der Organisation des Zytoskeletts und den Interaktionen mit der extrazellulären Matrix assoziiert sind [30].

Für die Entstehung des TNBC sind bisher verschiedene Risikofaktoren bekannt. Zu den demografischen Risikofaktoren gehört ein jüngeres Alter und der prämenopausale Status [12, 31]. Das mediane Diagnosealter beim TNBC liegt bei ca. 53-57 Jahren [10, 32] und somit deutlich niedriger als beim Brustkrebs allgemein mit 64 Jahren [1]. Weiterhin ist TNBC gehäuft in der afroamerikanischen (23,7% aller Abstammungen) und hispanischen (14,8% aller Abstammungen) Bevölkerung zu verzeichnen [33]. Als genetische Risikofaktoren sind Keimbahnmutationen in den Hochrisikogenen BReast CAncer 1/2 (BRCA1/2) bekannt; insbesondere Mutationen in BRCA1 sind mit dem TNBC assoziiert [34]. Während beispielsweise eine BRCA1/2-Keimbahnmutation unter allen Brustkrebspatient/-innen nur bei ca. 5% der Patient/-innen vorliegt, ist diese Mutation bei 10-20% der Patient/-innen mit TNBC nachzuweisen [21, 35]. Weitere Genmutationen, die in TNBC häufiger nachgewiesen werden, sind z. B. Tumorprotein 53 (*TP53*), Partner And Localizer of BRCA2 (PALB2) und Retinoblastom-Protein 1 (RB1) [8, 30, 36]. Als reproduktive und hormonelle Risikofaktoren zählen die Einnahme von oralen Kontrazeptiva von ≥1 Jahr in einem Alter ≤40 Jahren [37], drei oder mehr Kinder, Mehrlingsschwangerschaften sowie nicht zu stillen [34]. Zu Lebensstilfaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für TNBC assoziiert sind, zählen eine Gewichtszunahme von mehr als sechs Kilogramm zwischen einem Alter von 35 und 50 Jahren [38], Fettleibigkeit und Diabetes Typ 2 [34].

Diagnose des TNBC

Da Brustkrebs im Frühstadium normalerweise keine Schmerzen oder typische Beschwerden verursacht, sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms besonders wichtig [1, 7]. Wird der Brustkrebs frühzeitig erkannt, haben die Patient/-innen häufig eine gute Prognose. Die Früherkennung von Brustkrebs erfolgt zunächst über klinische Untersuchungen mittels ärztlicher Tastuntersuchungen (ab dem 30. Lebensjahr) sowie Mammografie (empfohlen für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr). Bei Vorliegen eines hohen Risikos, z. B. mutierte

BRCA1/2-Gene oder Bestrahlung der Thoraxwand im Kindes- oder Jugendalter, werden außerdem Ultraschall und Magnetresonanztomografie (MRT) ab dem 25. Lebensjahr im regemäßigen Intervall empfohlen [6].

Beim Vorliegen eines auffälligen Befundes erfolgen zur weiteren Abklärung ergänzende Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren, abhängig vom Alter und der diagnostischen Unsicherheit eine Mammografie, Sonografie und Kontrastmittel-MRT, sowie histologische Analysen einer Biopsie auf tumorbiologische Faktoren zur Bestimmung vom Stadium des Tumors, Differenzierungsgrad und Biomarkerstatus [6, 7]. Ab einem Tumorstadium II mit einem erhöhten Risiko (z. B. definiert durch eine Indikation zu einer Chemotherapie) und grundsätzlich bei einem Tumorstadium von III oder IV sollte bei einem neu diagnostizierten Brustkrebs ein Staging der Lunge, der Leber und des Skeletts nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Tabelle 3-2) erfolgen. Liegt ein klinischer Verdacht auf Metastasen vor, sollte das Staging immer erfolgen. Das Ganzkörperstaging sollte mittels einer Computertomografie (CT) des Thorax/des Abdomens und einer Skelettszintigrafie durchgeführt werden [7]. Bei aggressiven Brustkrebssubtypen wie dem TNBC sollte ein Staging erfolgen, da das Risiko durch die potentielle Indikation zu einer Chemotherapie definiert ist – in jedem Fall ab einer TNM-Klassifikation T1b (Tumor größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser).

Neben der fehlenden Ausprägung der Hormonrezeptoren sowie HER2 ist für den TNBC gegenüber anderen Brustkrebssubtypen eine überdurchschnittliche Tumorgröße, ein späteres Tumorstadium bei Diagnose, eine höhere Tumorgradierung sowie eine Lymphknotenbeteiligung bei Diagnose charakteristisch [20, 34, 39]. Darüber hinaus haben die neoplastischen Zellen meist veränderte Zellkerne und eine erhöhte Mitoserate [30, 31, 40]. Des Weiteren wird TNBC oft als Intervallkrebs zwischen regulären Mammografie-Screenings diagnostiziert, was auf die aggressive Charakteristik und schnelle Wachstumsrate des TNBC zurückzuführen sein könnte oder auf Unterschiede in der Dichte des Brustgewebes beim TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen [15, 41, 42].

Stadieneinteilung beim TNBC

Der TNBC wird wie andere solide Tumoren nach UICC basierend auf dem Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor Node Metastasis, TNM)-System klassifiziert [43]. Hierbei erfolgt die Klassifizierung des Tumorstadiums nach der Größe des Primärtumors (T), dem Lymphknotenstatus (N) und dem Vorliegen von Fernmetastasen (M) (Tabelle 3-2). Dabei wird der Brustkrebs je nach Kombination der T-, N- und M-Kategorien und somit der Krankheitsausbreitung in die Tumorstadien I bis IV eingeteilt.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (nach UICC)

Stadium	T (Primärtumor)	N[a] (Lymphknotenstatus)	M (Fernmetastasen)
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inklusive T1mi)	N0	M0
IB	T0, T1 (inklusive T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0, T1 (inklusive T1mi)	N1[b]	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1 (inklusive T1mi), T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

a: T2, T3 und T4 Tumoren mit N1mi werden als N1 klassifiziert.

b: T0 und T1 Tumoren mit N1mi werden als Stadium IB klassifiziert.

M: Vorliegen von Fernmetastasen; M0: Keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen; mi: Mikrometastasen; N: Lymphknotenstatus (Node); N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen; N1: Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II; N1mi: Mikrometastasen in den Lymphknoten; N2: Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen; N3: Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten der Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen der Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna; T: Primärtumor; Tis: (Duktales oder lobuläres) Carcinoma in situ; T0: Primärtumor kann nicht beurteilt werden; T1: Tumordurchmesser ≤2 cm; T1mi: Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser; T2: Tumordurchmesser >2-≤5 cm; T3: Tumordurchmesser >5cm; T4: Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Quelle: Modifiziert nach [6, 7, 43]

Gradierung beim TNBC

Die Einteilung nach der histologischen Gradierung beim Brustkrebs inklusive des TNBC erfolgt nach Elston und Ellis. Dazu wird ein Summenscore aus den Einzelwerten für das Ausmaß der Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und der Mitoserate gebildet. Auf Basis dieses Wertes können drei Differenzierungsgrade abgeleitet werden (Gradierungsgruppen G1-G3), welche Auskunft über den Malignitätsgrad sowie den Differenzierungsgrad der Tumorzellen im Vergleich zur normalen Epithelzelle geben (Tabelle 3-3) [7]. Charakteristisch für den TNBC ist ein hoher Malignitätsgrad (G3) [20, 43]. Ein hoher histologischer Malignitätsgrad bedeutet, dass der Tumor schlecht differenziert ist und mit einer schlechten Prognose und einem schlechten Gesamtüberleben einhergeht [44]. Eine Ausnahme stellen die seltenen fibromatoseartigen und adenosquamösen Karzinome dar, die einerseits oftmals triple-negativ sind, andererseits aber mit einem niedrigen Grading und einer guten Prognose assoziiert sind und bei denen keine Indikation zu einer Chemotherapie besteht [13].

Tabelle 3-3: Kriterien des Mammakarzinom-Gradings (nach Elston und Ellis)

G-Gruppe	Malignitätsgrad	Summenscore[a]	Definition
G1	Gering	3-5	Gut differenziert
G2	Mäßig	6, 7	Mäßig differenziert
G3	Hoch	8, 9	Schlecht differenziert

a: Scorewerte basierend auf den Merkmalen Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate
G1: Gradierungsgruppe 1; G2: Gradierungsgruppe 2; G3: Gradierungsgruppe 3
Quelle: Modifiziert nach [7, 44]

Symptomatik beim fortgeschrittenen TNBC

Die allgemeine Symptomatik beim fortgeschrittenen TNBC, welche im deutschsprachigen Raum wie für fortgeschrittenen Brustkrebs allgemein durch Inoperabilität und/oder Vorliegen von Fernmetastasen definiert ist, ist, wie bei anderen Brustkrebssubtypen auch, von Gewichtsabnahme und Leistungsminderung gekennzeichnet. Je nach Lokalisation der Metastasen kommt es z. B. zu Schwellungen des Arms durch Lymphödeme bei Lymphknotenbefall der Achselhöhle, Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen bei Skelettmetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Leberkapselschmerz, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologischen Symptomen wie beispielsweise Kopfschmerzen, neurologischen Ausfallerscheinungen oder epileptischen Anfällen bei zerebraler Metastasierung [6]. Die Diagnose eines fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebses geht auch mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher [45]. Neben den somatischen Symptomen, die die Erkrankung mit sich zieht, empfinden die Patient/-innen häufig auch psychische Symptome wie Angststörungen, Depression und Belastungserleben [6, 7]. Die Diagnose des mTNBC ist in diesem Zusammenhang vermutlich besonders belastend, da die Patient/-innen sich mit einer Erkrankung mit besonders schlechter Prognose konfrontiert sehen, für die in der Regel kaum zielgerichtete wirksame Therapien zur Verfügung stehen.

Prognose beim TNBC

TNBC ist im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen deutlich aggressiver und die Patient/-innen haben eine schlechtere Prognose [21]. Das schnelle Fortschreiten der Erkrankung wird auch dadurch ersichtlich, dass das Risiko ein Rezidiv zu erleiden zwischen dem ersten und dritten Jahr nach Therapiebeginn am höchsten ist. Beim TNBC liegen die meisten Sterbefälle in den ersten fünf Therapiejahren [34, 41]. Für Frauen mit TNBC liegt im Vergleich zu Frauen mit anderen Brustkrebsformen ein 3,2-fach erhöhtes Risiko vor, innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose zu versterben [32].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für lokalen TNBC von Frauen basierend auf US-amerikanischen Überlebensdaten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Programms des National Cancer Institute zwischen 2011-2017 liegen bei 91,2% und für regionalen TNBC bei 65,4%, beim mTNBC sind nach fünf Jahren jedoch nur noch 12,2% der Patient/-innen am Leben [46]. Tabelle 3-4 zeigt das relative 5-Jahres-Überleben beim

TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen. Besonders in den fortgeschrittenen Stadien mit Fernmetastasen besteht gegenüber den anderen Brustkrebssubtypen eine deutlich schlechtere Prognose.

Tabelle 3-4: Relative 5-Jahres-Überlebensraten von Frauen nach Subtyp und Ausbreitung der Erkrankung (SEER Datenbank 18 des National Cancer Institute, US-amerikanische Überlebensdaten 2011-2017)

Subtyp	5-Jahres-Überlebensrate (%)		
	Lokal	**Regional**	**Fernmetastasierung**
HR+/HER2+	98,9	89,4	44,7
HR+/HER2-	100,0	89,9	30,6
HR-/HER2+	96,7	82,0	37,9
HR-/HER2-[a]	**91,2**	**65,4**	**12,2**

a: TNBC

HER2+= Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 positiv; HER2-= Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 negativ; HR+=HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HR-=HR-negativ: Hormonrezeptor-negativ; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Quelle: Modifiziert nach [46]

Charakteristisch für den TNBC im Vergleich zu den anderen Brustkrebssubtypen ist eine höhere Rückfallquote und ein früheres Auftreten von Fernmetastasen [47]. Beim TNBC wurde ein 2,6-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu anderen Brustkrebsarten für das Auftreten von Fernmetastasen gezeigt [32]. In der Lokalisation der Metastasen zeigt sich auch die molekulare Heterogenität des TNBC [6]. Zu den häufigsten Lokalisationen viszeraler Metastasen gehören die Lunge, die Leber und das Gehirn [48]. Bereits bei der Diagnose haben ca. 11-14% der TNBC metastasiert (so genanntes primär metastasiertes Karzinom), während dieser Anteil über alle Brustkrebssubtypen nur bei ca. 7% liegt [1, 11, 48, 49].

Im metastasierten Stadium ist beim TNBC das Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen deutlich kürzer [8]. Ab dem Zeitpunkt der Diagnose des mTNBC liegt das mediane Gesamtüberleben bei 17 Monaten [50]. Auch für Frauen mit einem rekurrenten TNBC wurde ein kürzeres medianes Überleben beobachtet (weniger als ein Jahr im Vergleich zu 20 Monaten bei anderen Brustkrebsformen). Subtypen-spezifische Analysen des Tumorregisters München (TRM) zu Versorgungsdaten von 32.450 Patientinnen der Diagnosejahre 2004-2015 zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit beim TNBC innerhalb von zehn Jahren ein Lokalrezidiv zu entwickeln mit 14% am höchsten ist. Die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung liegt mit 23% für den TNBC im Vergleich zu den anderen Subtypen sogar deutlich höher [11]. Bereits nach fünf Jahren liegt bei ca. 20% der Patient/-innen mit TNBC eine Fernmetastasierung vor.

In einer prospektiven Studie von Fietz et al. (2017), die Patientinnen mit mTNBC eingeschlossen hat, die eine palliative Erstlinien-Therapie begonnen haben, lag das mediane

Gesamtüberleben bei 16,8 Monaten und damit bei nur knapp der Hälfte des medianen Gesamtüberlebens von Patientinnen mit HR-positiven/HER2-negativen bzw. HER2-positiven Tumoren (33,8 und 38,2 Monate, respektive). Hierbei lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 29,5% für Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei 32,6% für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs und bei 12,4% für Patientinnen mit TNBC [10].

Charakterisierung der Zielpopulation

SG wird angewendet bei erwachsenen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Weder der Primärtumor noch das Rezidiv können somit kurativ (z. B. durch Operation oder Strahlentherapie) behandelt werden. Die Patient/-innen haben häufig schon mehrere Therapielinien (mindestens zwei systemische Therapien) erhalten und eine sehr schlechte Prognose.

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.

Der TNBC ist der aggressivste Brustkrebssubtyp, der im Vergleich zu anderen Brustkrebssubtypen auch häufiger bei jüngeren Frauen auftritt. Nach einer Auswertung des TRM von 32.450 Patientinnen mit invasivem Brustkrebs ist beim TNBC fast jede dritte Frau unter 50 Jahre alt. Über alle Brustkrebssubtypen liegt dieser Anteil hingegen nur knapp über 20% [11]. Darüber hinaus metastasiert der TNBC sowohl häufiger als auch schneller als andere Brustkrebssubtypen [47]. Selbst bei einer Diagnose und Therapie in den früheren und nicht metastasierten Tumorstadien liegt die Rückfallquote beim TNBC innerhalb der ersten drei Jahre nach Erstdiagnose bei 75% [48].

Hat der Tumor das fortgeschrittene Stadium erreicht oder wurde erst spät diagnostiziert, ist die Prognose für die Patient/-innen beim TNBC besonders ungünstig, da trotz Fortschritten in der Therapie die Behandlungsoptionen nach wie vor sehr begrenzt sind [51]. Bisher erfolgt die Therapie von Patient/-innen mit fortgeschrittenem TNBC mit einem systemischen chemotherapeutischen Ansatz [6]. Der Hauptfokus liegt auf der Verlängerung des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens sowie der Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion oder Stabilisation der tumorassoziierten Symptome [52]. Da beim TNBC weder die Hormonrezeptoren ER noch PgR noch der Biomarker HER2 ausgeprägt sind, können Patient/-innen mit TNBC weder von einer endokrinen Therapie noch von einer zielgerichteten Therapie gegen HER2 profitieren [39, 42]. Die schlechte Grundprognose, die fehlende (Über-)Expression von Hormonrezeptoren oder HER2 für eine zielgerichtete Therapie sowie

das vermehrte Auftreten bei jüngeren Frauen stellt den TNBC unter ein besonderes klinisches Interesse [53].

Therapiemöglichkeiten beim TNBC

Therapie des frühen TNBC

In den frühen, operablen Stadien umfasst die kurative Primärbehandlung des TNBC eine lokale operative Entfernung sowie Strahlentherapie und, falls indiziert, eine systemische präoperative neoadjuvante (bevorzugt) oder postoperative adjuvante Chemotherapie, in der Regel immer ab der pTNM-Klassifikation pT1b mit Ausnahme der seltenen Subtypen wie das adenosquamöses Karzinom [12, 13]. Operative Eingriffe sind entweder eine brusterhaltende Therapie (BET) oder, falls dies nicht möglich oder von der Patientin gewünscht ist, eine Mastektomie [6]. Eine Bestrahlung der Brustwand ist nach einer Mastektomie bei Lymphknotenbefall oder großem Tumorstadium indiziert, um die Lokalrezidivrate zu senken und die Mortalität bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall zu verbessern [6]. Bei BET erfolgt in der Regel immer eine lokale Bestrahlung. Eine Strahlentherapie des Lymphabflussgebietes ist sinnvoll, wenn die Lymphknoten betroffen sind [7]. Eine neoadjuvante Therapie kann eingesetzt werden, um den Primärtumor vor einem operativen Eingriff zu verkleinern [6].

Als (neo)adjuvante Chemotherapien kommen standardmäßig Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapien zum Einsatz, die entweder konventionell dosiert oder dosisintensiviert und vorzugsweise neoadjuvant gegeben werden [12, 13]. Das Taxan wird beim TNBC in der Regel mit einem Platin kombiniert [54]. Eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. Atezolizumab, Pembrolizumab) wird derzeit in Studien untersucht, allerdings ist eine Zulassung in Kürze zu erwarten. Die Kombination von Taxan mit Platinderivaten, wie Carboplatin oder Cisplatin, können die Komplettremissionsrate erhöhen [7, 12, 13]. Bei ca. 17-58% der TNBC-Patient/-innen liegt ein vollständiges Ansprechen nach einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen bzw. bei 17% nach einer platinbasierten neoadjuvanten Chemotherapie vor. Diejenigen, die kein vollständiges Ansprechen zeigen, haben eine schlechtere Prognose [41].

In der Anwendung dieser systemisch wirkenden, zytotoxischen Chemotherapien treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf. Schwere Nebenwirkungen von Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie beinhalten Alopezie, Nausea und Emesis, hämatologische und kardiologische Komplikationen [6]. Taxan-haltige Chemotherapien gehen u. a. mit Alopezie und Polyneuropathie, zum Teil mit chronischen Verläufen, als schwere Nebenwirkungen einher [6]. Platinderivate sind vor allem mit schweren hämatologischen Nebenwirkungen assoziiert (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) [6].

Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC

Für Patient/-innen mit fortgeschrittenem TNBC, d. h. nicht resezierbaren bzw. metastasiertem Karzinom, stehen nur wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Für den Großteil der Patient/-innen sind Mono- oder Kombinationschemotherapien die Standardtherapie. Die Therapiewahl hängt u. a. ab von der Tumorbiologie, der Vortherapie, der Zeit nach Abschluss der Vortherapie bis zum Fortschreiten des Tumors, der Verträglichkeit, der kumulativen

Toxizität sowie dem Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten bzw. der Patientin [6, 13]. Außerdem ist die Therapiewahl des Zytostatikums aufgrund des patientenspezifischen Krankheitsprogress und der Heterogenität der Metastasen individuell zu treffen [6, 7]. Beim mTNBC sollte die Therapie des Mannes nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen [7]. Abbildung 3-1 gibt eine Übersicht der Therapieempfehlungen beim mTNBC laut Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V.

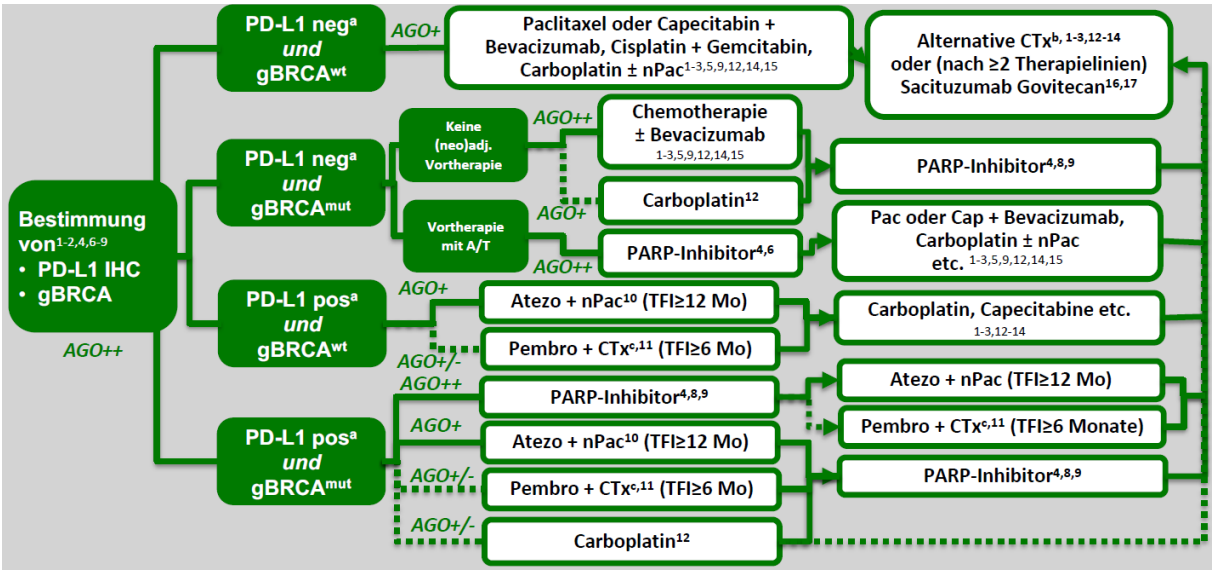

Abbildung 3-1: Behandlungsempfehlung des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms der Kommission Mamma der AGO e.V.

1-17: Referenzen aus der Quellenangabe

a: IC<1% (neg) bzw. ≥1% (pos)

b: Einsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime

c: nPac, Pac oder Carboplatin+Gemcitabin

A: Anthrazyklin, Adj.: Adjuvant; ADP: Adenosin Diphosphat; AGO e.V.: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.; Atezo: Atezolizumab; Cap: Capecitabin; CTx: Chemotherapie; gBRCA: BReast CAncer 1/2-Keimbahnmutation; IC: Immunzellen (Immune Cells); IHC: Immunhistochemie; Mo: Monate; mut: Mutiert; neg: Negativ; nPac: Nab-Paclitaxel; Pac: Paclitaxel; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; Pembro: Pembrolizumab; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; pos: Positiv; T: Taxan; TFI: Therapie-freies Intervall; wt: Wildtyp

Quelle: [55]

Erstlinien-Therapie

Als Erstlinien-Therapie kommen beim fortgeschrittenen, d. h. nicht resezierbarem bzw. metastasiertem TNBC standardmäßig Chemotherapien zum Einsatz, zielgerichtete Wirkstoffe sind lediglich für Patient/-innen mit PD-L1-positiven Tumoren oder Patient/-innen mit positivem BRCA1/2-Mutationsstatus verfügbar [12, 13]. Eine Kombinations- bzw. Polychemotherapie ist nur indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei ausgeprägten klinischen Symptomen oder dem Vorliegen einer viszeralen Krise [13]. In der Regel werden Monotherapien eingesetzt. Als Monotherapie stehen z. B. Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapien, sowie die Wirkstoffe Carboplatin, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin zur Verfügung [12, 13]. Voraussetzung für die Anwendung einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung ist, dass die Patient/-innen ein

Anthrazyklin und/oder Taxan nicht bereits als (neo)adjuvante Therapie erhalten haben [12]. Entwickelt sich ein Rezidiv oder eine Metastasierung nach Abschluss der adjuvanten Therapie spät, besteht die Möglichkeit für eine Taxan oder Anthrazyklin Re-Challenge. Hierbei sind allerdings die kumulative Dosis von Anthrazyklinen in Bezug auf die Kardiotoxizität als auch das Vorliegen einer (chronischen) Neuropathie bei Zustand nach Taxan-haltiger Therapie zu berücksichtigen. Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapien sind insbesondere beim vorbehandelten TNBC mit niedrigen Ansprechraten (10-15%) und einem kurzen progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS) von 2-3 Monaten assoziiert [56-60].

Bei einem therapeutisch ungünstigen Index mit erhöhtem Remissionsdruck gekennzeichnet von stärkeren Beschwerden und einem raschen Wachstum bzw. einem aggressiven Tumorverhalten kommt zu einer Chemotherapie die Hinzunahme einer zweiten zytotoxischen Substanz (Kombinationstherapie) oder des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab infrage [7]. Bevacizumab ist in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zugelassen [13]. Kombinationstherapien weisen gegenüber den sequentiell verabreichten Monochemotherapien mehr Toxizitäten und somit eine geringere Verträglichkeit auf, ohne einen relevanten Vorteil in der Wirksamkeit zu erzielen [6]. Beispielsweise betrug bei der Behandlung von Patient/-innen mit mindestens zwei Vortherapien mit Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin das PFS nur 2,9 Monate [61]. Zum Einsatz kommen u. a. nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin oder Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin und ggf. zusätzlich Bevacizumab, welche in der Indikation allerdings nicht zugelassen sind [12, 13, 62]. Gemcitabin ist für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs nach einer Anthrazyklin-haltigen (neo)adjuvanten Chemotherapie nur in Kombination mit Paclitaxel in Deutschland zugelassen, allerdings weder als Monotherapie noch in Kombination mit anderen Zytostatika [62]. Dennoch stellt Gemcitabin als nicht-zugelassene Kombinationstherapie eine Therapieoption in der Versorgungsrealität dar und wird in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin für das mTNBC bei hohem medizinischem Bedarf wie z. B. ein starker Progressionsdruck empfohlen [13].

Als zielgerichtete Therapien stehen seit 2019 für Patient/-innen mit fortgeschrittenem TNBC und einer PD-L1-Expression ≥1% der Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel in der Erstlinie zur Verfügung. Diese Kombination wird von der Kommission Mamma der AGO e.V. aber nur bei Patient/-innen mit einem therapiefreien Intervall nach Abschluss der (neo)adjuvanten Therapie von ≥12 Monaten und einem günstigen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0-1 empfohlen [12, 13, 55, 63]. Die Kommission Mamma der AGO e.V. nennt in der Erstlinie bei einem positiven PD-L1-Status (Combined Positive Score [CPS] ≥10) unabhängig von einer Keimbahnmutation in den BRCA1/2-Genen sowie einem therapiefreien Intervall von ≥6 Monaten alternativ Pembrolizumab zusammen mit einer Chemotherapie, entweder Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin, mit dem Empfehlungsgrad „+/-“, d. h. es kann für einzelne Patient/-innen in Betracht gezogen werden [13]. Unabhängig von der Therapielinie empfiehlt die Kommission Mamma der AGO e.V. Pembrolizumab auch als Monotherapie nach vorheriger

Chemotherapie ohne Immunvortherapie bei einem prädikativen PD-L1-Status mit CPS von ≥20 mit einem „+/-“ [13]. Liegen in den BRCA1/2-Genen Keimbahnmutationen vor, können Patient/-innen mit mTNBC unabhängig vom PD-L1-Status in der Erstlinie oder Zweitlinie nach einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Vortherapie (oder ohne deren Vortherapie, wenn sie für diese Behandlung nicht geeignet waren) mit dem PARP-Inhibitor Olaparib oder Talazoparib behandelt werden [12, 13, 64, 65].

Zweitlinien-Therapie

Nach Versagen der Erstlinien-Therapie kommen für Patient/-innen mit TNBC ohne BRCA1/2-Mutation in der Zweitlinie Chemotherapien wie z. B. Taxane, Carboplatin, Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin infrage [12, 13].

Capecitabin ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Vortherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist [66]. Zu den häufigsten und/oder schweren Nebenwirkungen gehören Alopezie, gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, das Hand-Fuß-Syndrom und kardiotoxische Symptome wie z. B. Angina pectoris, Vorhofflimmern und Arrhythmie [66]. Für Patient/-innen mit mTNBC, die nach einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie mit Capecitabin als Monotherapie behandelt wurden, wurde in einer gepoolten Analyse von zwei Phase 3-Studien ein medianes PFS von nur 1,7 Monaten beobachtet [57]. Der Progress der Erkrankung wurde somit häufig bereits bei der ersten Visite zur Bewertung des Tumoransprechens festgestellt, was auf eine sehr geringe therapeutische Effektivität hinweist. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen mit einem TNBC und einer neoadjuvanten Therapie ohne eine pathologische Komplettremission oftmals Capecitabin bereits als postneoadjuvante Therapie entsprechend der Create-X-Studie erhalten haben [54, 67]. Daten für eine Re-Induktion von Capecitabin stehen derzeit nicht zur Verfügung.

Vinorelbin ist angezeigt als Monotherapie bei Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium IV), bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Vortherapie versagt hat oder nicht geeignet ist [68]. Häufige Nebenwirkungen sind Alopezie, Störungen des Blutsystems in Form von Anämie und Knochenmarksdepression mit Neutropenie, neurologische Störungen wie ein Verlust der tiefen Sehnenreflexe und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation [68]. Gegenüber Capecitabin zeigte Vinorelbin nach einer retrospektiven Analyse von Krankenhausdaten von Patient/-innen mit mTNBC nach einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben von 102 gegenüber 188 Tagen ($p<0,0001$) [69].

Eribulin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Patient/-innen sollten eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Vortherapie entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation erhalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet [70]. Als häufige

Nebenwirkungen werden Alopezie, Störungen des Blutsystems in Form von Anämie und Knochenmarksdepression, die sich als Neutropenie manifestiert, und Leukopenie, periphere Neuropathie sowie gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation berichtet [70]. In der retrospektiven, multizentrischen TETRIS-Studie, die Patient/-innen mit mTNBC in der Zweitlinie untersuchte, lag das mediane PFS von Eribulin bei nur 3,5 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei unter einem Jahr (11,9 Monate; [95%-Konfidenzintervall [KI]]: [8,4; 15,5]) [71]. Eribulin ist bisher der einzige Wirkstoff aus der vom G-BA festgelegten zVT, zu dem ein Nutzenbewertungsverfahren vorliegt. Der patientenrelevante Nutzen von Eribulin ohne Beschränkung auf den Tumorsubtypen TNBC wurde vom G-BA im Beschluss zur Nutzenbewertung am 22. Januar .2015 festgestellt [72]. Demnach sah der G-BA für Patient/-innen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie. Für Patient/-innen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, konnte nach Bewertung des G-BA ein Zusatznutzen nicht belegt werden. In den Studien EMBRACE und der Studie 301, auf der die Nutzenbewertung basierte, lag bei ca. 20% der Patient/-innen ein TNBC vor [73].

Bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn, was beim TNBC in ca. 10-20% der Patient/-innen der Fall ist, kommen als gezielte Therapie spätestens in der Zweitlinie die PARP-Inhibitoren Olaparib oder Talazoparib zum Einsatz [13, 21, 35, 64, 65]. Der Einsatz eines PARP-Inhibitors erst in der Zweitlinie ist indiziert, wenn keine (neo)adjuvante Vortherapie eingesetzt wurde und wenn in der Erstlinie entweder Carboplatin oder Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kam [13]. Zudem werden PARP-Inhibitoren oftmals erst in der Zweitlinie eingesetzt, falls die Patient/-innen zusätzlich zur BRCA1/2-Mutation einen positiven PD-L1-Status haben und in der Erstlinie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor behandelt wurden.

Alternativ, wenn in der Erstlinie schon ein PARP-Inhibitor gegeben wurde, können z. B. Paclitaxel bzw. Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab oder Carboplatin±nab-Paclitaxel gegeben werden oder aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs Wirkstoffe off-label eingesetzt werden [13]. Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin ist für die Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit metastasiertem Mammakarzinom allerdings nur in der Erstlinie zugelassen [74]. In der Zweitlinie empfiehlt die Kommission Mamma der AGO e.V., ebenfalls wie in der Erstlinie bei einem positiven PD-L1-Status, nach dem Einsatz eines PARP-Inhibitors in der Erstlinie sowie einem therapiefreien Intervall von ≥6 Monaten Pembrolizumab zusammen mit einer Chemotherapie, entweder Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin mit einem Empfehlungsgrad „+/-“ oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel mit einem Empfehlungsgrad „+“ [13]. Atezolizumab ist in Kombination mit nab-Paclitaxel allerdings nur für Patient/-innen mit TNBC zugelassen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben [63]. Pembrolizumab als weitere zielgerichtete Therapie für den TNBC bei positiver Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Expression ist bislang lediglich in den USA durch

die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) liegt (noch) nicht vor [13].

Drittlinien-Therapie und spätere Therapielinien

Für spätere Therapielinien gibt es nur noch wenige Therapieoptionen mit sehr begrenzter Wirksamkeit. Als Standardtherapie werden ab der Drittlinie sequentiell Monochemotherapien mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin eingesetzt. Für den ohnehin geringen Anteil an Patient/-innen mit BRCA1/2-Mutation oder positivem PD-(L)1-Status sind zu diesem Zeitpunkt die Optionen einer zielgerichteten Therapie mit PARP- oder PD-1/PD-L1-Inhibitoren in der Regel bereits erschöpft.

Bereits bei Patient/-innen mit mindestens einer vorherigen Therapielinie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung beträgt das mediane progressionsfreie Überleben mit Standardtherapien nur etwa 2 bis 3 Monate [75]. In den späten Therapielinien sind die Ansprechraten noch geringer (ca. 5%) und das Ansprechen ist in der Regel ebenfalls von kurzer Dauer (ca. 3,6 Monate) [76]. In der Nutzenbewertung von Eribulin (2011) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, konnte auf Basis der Phase 3-Zulassungsstudie EMBRACE für die Subgruppe der Patient/-innen mit TNBC gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes beispielsweise keine signifikante Verlängerung des Überlebens verzeichnet werden (289 Tage vs. 213 Tage; Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,889 [0,598; 1,323] [77]. Die einzige Therapie, für die nachweislich sowohl für das PFS als auch für das Gesamtüberleben ein Vorteil für Patient/-innen mit mTNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, ist eine Behandlung mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC) SG. Der Nachweis einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens gelingt gerade bei der Therapie der Patient/-innen mit einem metastasierten Mammakarzinom selten. Die kürzlich zugelassenen Therapien wie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder die PARP-Inhibitoren bei nachgewiesener BRCA1/2-Keimbahnmutation unterstreichen dieses, da hier der Nachweis nicht entsprechend des statistischen Plans erbracht werden konnte [63, 64, 78, 79].

In den späteren Therapielinien gab es somit für Patient/-innen mit TNBC lange keine wirksamen zielgerichteten Therapieoptionen [12, 13]. Auch aufgrund dieses hohen therapeutischen Bedarfs hat die Kommission Mamma der AGO e.V. bereits Anfang 2021 basierend auf den Daten der Phase 2- und Phase 3-Studien SG für den mTNBC nach zwei oder mehr Therapielinien als Alternative zu einer Chemotherapie in ihre Empfehlungen aufgenommen [55, 80].

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie	1b	B	+
▪ Sacituzumab Govitecan (nach Vorbehandlung mit mind. 2 Standardtherapielinien)	1b[a]	B	+
▪ Carboplatin (vs. Docetaxel)	1b	B	+/-
▪ Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)	1b	A	+
▪ Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)	2b[a]	B	+

Abbildung 3-2: Behandlungsempfehlung des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms unabhängig von PD-L1-Status und Keimbahnmutation in BRCA1/2 oder PALB2 der Kommission Mamma der AGO e.V.

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.; BRCA1/2: BReast CAncer 1/2; Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; GR: Oxford Grade of Recommendation; LoE: Evidenzlevel; Pac: Paclitaxel; PALB2: Partner And Localizer of BRCA2; PD-L1: Programmed Death Ligand 1

Quelle:

Limitationen aktueller Therapieoptionen

Die zur Therapie des mTNBC verfügbaren und standardmäßig eingesetzten Chemotherapien können den therapeutischen Bedarf insbesondere in den späteren Therapielinien bei weitem nicht decken. Für die Monochemotherapien zeigt sich nur eine begrenzte Wirksamkeit, welches die ohnehin begrenzten Optionen in den Folgelinien weiter einschränkt, beispielsweise aufgrund der Gefahr von kardiotoxischen Effekten bei kumulativen Dosen von Anthrazyklin-haltigen Chemotherapien, wenn diese bereits in der adjuvanten Behandlung eingesetzt wurden [52, 81]. Darüber hinaus können intrinsische oder erworbene Resistenzen gegenüber Therapien auftreten, die die Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien weiter minimieren [22, 82].

Darüber hinaus hat die Palliativversorgung als oberstes Ziel, durch eine Prävention und Linderung von Leiden und mittels frühzeitigen Erkennens und Eingreifens bei u. a. physischen, psychischen (z. B. in Form von Angst und Depression), sozialen und existenziellen Problemen die Lebensqualität der Patient/-innen zu erhalten oder zu verbessern [7]. Die oft stark eingreifenden und nebenwirkungsreichen Therapien stellen jedoch für die Patient/-innen eine extreme physische und psychische Belastung dar, die die Lebensqualität der Patient/-innen reduzieren kann [83-86]. Neben den beschriebenen Nebenwirkungen von Anthrazyklin- und Taxan-haltigen, insbesondere der Neuropathie, sowie platinhaltigen Chemotherapien kommt es beispielsweise unter Capecitabin, Eribulin und/oder Vinorelbin häufig zu Alopezie, gastrointestinalen Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe und Störungen des Blutsystems wie z. B. Knochenmarksdepression mit Neutropenie oder Anämie [66, 68, 70]. Psychische Belastungen, die mit Chemotherapien in Zusammenhang stehen, sind z. B. die Angst vor einer Tumorprogression [84]. Die Nebenwirkungen der Therapie werden von den Patient/-innen sogar teilweise als deutlich schwerwiegender als die eigentliche

Erkrankung empfunden [45]. In einer Studie zum patientenberichteten Wohlbefinden von 155 fortgeschrittenen Brustkrebspatient/-innen nach einer palliativen Erstlinien-Chemotherapie berichteten 22%, dass sie sich schlechter fühlten als vor der Therapie [87].

Therapeutischer Bedarf

Insgesamt hat sich in den letzten 20 Jahren das Gesamtüberleben von Patient/-innen mit TNBC nicht verbessert [52]. Trotz vieler diagnostischer und therapeutischer Fortschritte führt die Erkrankung bei fast allen Patient/-innen zum Tod [20]. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines mTNBC liegt bei lediglich 17 Monaten [50], fünf Jahre nach Metastasierung sind nur noch 7,4-12,8% der Patient/-innen am Leben [88]. Die schlechte Prognose unterstreicht den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen, in besonderem Maße trifft dies auf die späteren Therapielinien zu [89].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, das Patient/-innen umfasst, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, stehen den Patient/-innen in der Regel nur noch Chemotherapien mit begrenzter Wirksamkeit zur Verfügung. Neuere Therapien, die lediglich für Patient/-innen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn und/oder einer PD-L1-Expression ≥1% (Immun-Score) für Atezolizumab seit Kurzem eine Behandlungsoption sind, wie beispielsweise Olaparib oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel, werden bereits in den früheren Therapielinien eingesetzt und stellen zum Zeitpunkt der Therapie mit SG keine Alternative mehr dar [7, 13].

Während nur etwa 20% der Patient/-innen mit TNBC überhaupt auf eine Standardchemotherapie ansprechen, ist der therapeutische Effekt in den späteren Linien noch deutlich begrenzter [75, 76, 90]. Darüber hinaus stellen die eingesetzten Chemotherapien aufgrund der damit verbundenen Toxizitäten häufig eine hohe Belastung für die Patient/-innen mit starken Einschnitten in der Lebensqualität dar. Der therapeutische Bedarf für fortgeschrittenen TNBC liegt somit in der Verzögerung der Tumorprogression, der Minimierung der tumorassoziierten Symptome, der Verlängerung des Gesamtüberlebens unter einer verbesserten Verträglichkeit unter Erhalt der Lebensqualität der Patient/-innen.

Der erhebliche therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich auch darin, dass SG bereits in die aktualisierten Behandlungsempfehlungen der AGO e.V. für Patient/-innen mit einem mTNBC unabhängig vom PD-L1-Status und Keimbahnmutation in BRCA1/2 oder PALB2 nach Vorbehandlung mit mindestens zwei Standardtherapielinien aufgenommen wurde. Auch nach den aktualisierten Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist SG unabhängig von PD-L1- oder BRCA-Status nach Versagen einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen oder zielgerichteten Erstlinientherapie die bevorzugte Behandlungsoption in der Zweitlinie [91]. Des Weiteren hat das National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) in seiner aktuellen Leitlinie (Version 8.2021) SG als bevorzugte Therapieoption zur Behandlung von Patient/-innen mit rezidivierendem nicht resezierbarem (lokal oder regional) oder Stadium IV (M1) TNBC, die mindestens zwei Therapien, mindestens eine davon für die metastasierte Erkrankung, erhalten haben, aufgenommen [92]. Mit SG steht

Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, nun erstmals ein zielgerichtetes Arzneimittel in Deutschland zur Verfügung.

In der multizentrischen randomisierten Phase 3-Studie ASCENT (NCT02574455) zeigt sich gegenüber einer patientenindividuellen Monochemotherapie (Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin oder Vinorelbin) eine signifikante Verlängerung sowohl des medianen Gesamtüberlebens von 12,1 Monaten im Vergleich zu 6,7 Monaten (HR [95%-KI]: 0,48 [0,38; 0,59]; p<0,0001) als auch des medianen progressionsfreien Überlebens von 5,6 Monaten im Vergleich zu 1,7 Monaten (HR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,52]; p<0,0001) [76]. Eine effektive Wirkung auf den Tumor ist beim mTNBC und insbesondere in den späteren Therapielinien von besonders hoher Relevanz, da den Patient/-innen in der Regel nur noch ungezielte Chemotherapien mit unzureichendem Tumoransprechen als weitere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung stehen.

Insbesondere lokal fortgeschrittene TNBC weisen eine hohe Inter- und Intra-Tumor-Heterogenität auf, die sich bei chemoresistenten, rezidivierten und metastasierten Tumoren noch weiter ausprägt. Somit stellt der chemoresistente TNBC eine besondere Herausforderung dar, wirksame zielgerichtete Therapien zu entwickeln, um die Prognose für mehr Patient/-innen mit progressiver und metastasierter Erkrankung zu verbessern [89]. Bei den Patient/-innen mit fortgeschrittenem TNBC, zu denen häufiger auch jüngere Frauen zählen, die eine äußerst ungünstige Prognose haben und bei denen die ohnehin nur begrenzt wirksamen Therapieoptionen weitgehend erschöpft sind, unterstützt SG somit als erste zielgerichtete Behandlungsalternative klinisch bedeutsam diesen hohen therapeutischen Bedarf zu decken.

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.

Das Mammakarzinom wird nach Internationaler Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (International Classification of Diseases, ICD-10), German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, [Mamma]) erfasst und ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Nach den Auswertungen des zweijährlichen Berichts „Krebs in Deutschland“ der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD)

im Robert Koch-Institut (RKI) ist fast jede dritte Krebsneuerkrankung (29,5%) in der Brustdrüse lokalisiert. Das aktuelle mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren [6]. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Mammakarzinom stellt die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen dar, mit einem Anteil von 17,6% an allen Krebssterbefällen. Im Jahr 2017 sind 18.401 Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose verstorben. Männer erhalten hingegen nur äußerst selten die Diagnose Mammakarzinom, der Anteil an allen Neuerkrankungen macht nur etwa 1% aus [1].

Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI insgesamt ca. 70.000 Neuerkrankungen für Deutschland [1]. Bei der Entwicklung der Neuerkrankungen geht der Bericht „Krebs in Deutschland“ – nach einem deutlichen Anstieg zu Beginn der Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 und einem anschließenden langsamen Rückgang – mittlerweile von einer konstanten Zahl an absoluten Neuerkrankungen von 2017 bis 2020 aus (siehe Abbildung 3-3).

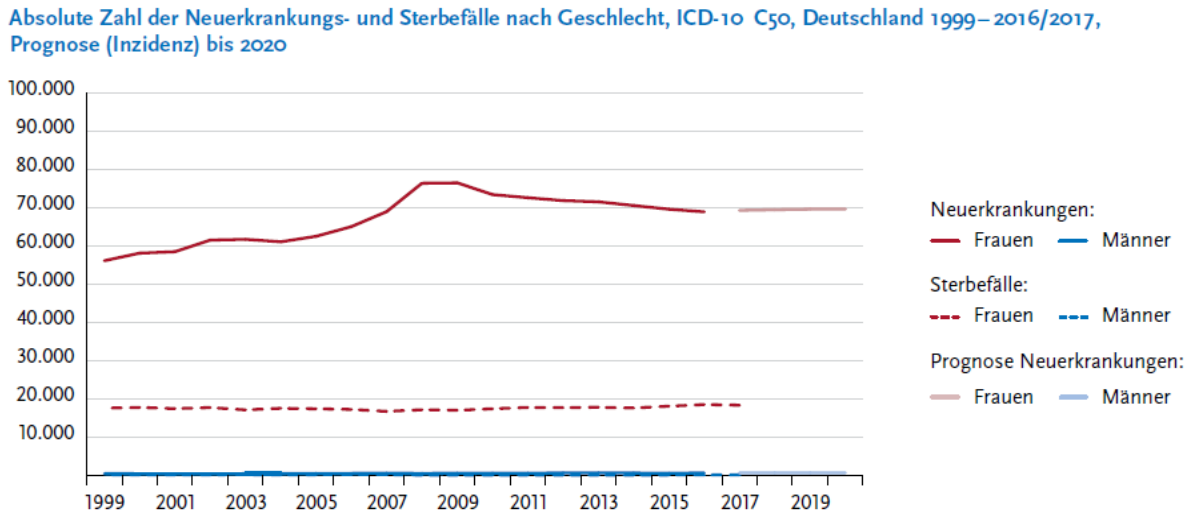

Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision

Quelle: [1]

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt für Frauen ab dem 3. bis 4. Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter deutlich an, die höchsten Erkrankungsraten liegen zwischen 65-69 Jahren vor (siehe Abbildung 3-4).

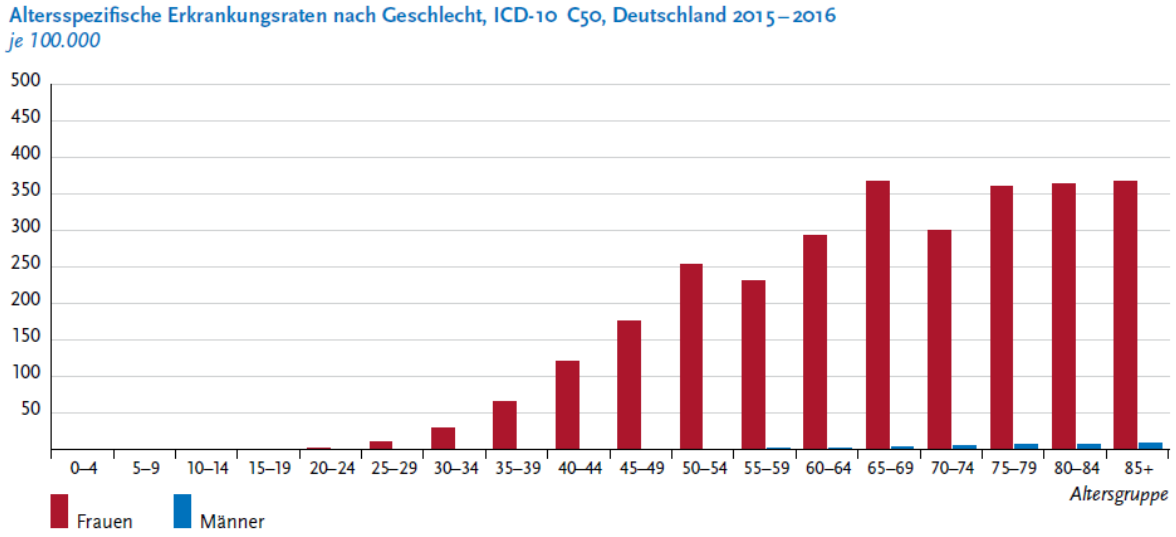

Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2015-2016

ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision

Quelle: [1]

Häufig wird das Mammakarzinom in den frühen UICC-Stadien I (41% der Frauen mit Brustkrebs) und II (39% der Frauen mit Brustkrebs) diagnostiziert (Daten von 2015-2016). Bei der Betrachtung des UICC-Stadiums ist bereits erkennbar, dass inzwischen weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren erkranken als vor Einführung des Mammografie-Screenings [1]. Dennoch befinden sich 13% der Brustkrebspatientinnen bei Diagnose bereits in UICC-Stadium III und bei 7% ist die Erkrankung primär metastasiert (UICC-Stadium IV).

Anwendungsgebiet von SG

Das Anwendungsgebiet von SG umfasst erwachsene Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Da der Tumor nicht resezierbar oder metastasiert ist, befinden sich die Patient/-innen in einer Behandlungssituation ohne kurative Zielsetzung und somit in der palliativen Situation. Eine klare Eingrenzung der Patient/-innen nach UICC-Stadium ist für die Zielpopulation nicht möglich. Während Tumoren der UICC-Stadien IV definitiv nicht und auch der überwiegende Teil der Tumoren in UICC-Stadium IIIC ebenfalls nicht heilbar sind, besteht vor allem bei Patient/-innen in den UICC-Stadien IIIA und IIIB potentiell die Möglichkeit einer Resektion, wenn auch individuell abhängig von der lokalen Ausbreitung des Tumors, des Befalls regionaler Lymphkonten und der Biologie der Erkrankung. Das Anwendungsgebiet von SG ist jedoch auf Patient/-innen beschränkt, bei denen eine Resektion des Tumors keine Option darstellt.

Darüber hinaus müssen die Patient/-innen im Anwendungsgebiet mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im Anwendungsgebiet von SG liegen keine vollständigen und flächendeckenden Informationen aus den Krebsregistern vor. Beispielsweise werden der Rezeptor-Status sowie der HER2-Status von den einzelnen Landesregistern nicht erfasst. Für den Anteil der Patient/-innen nach UICC-Stadium liegen für fast alle Landesregister nur übergeordnete Auswertungen vor, eine detaillierte Einteilung nach UICC-Stadium IIIA/B/C ist somit nicht möglich. Für die Herleitung der Anzahl der Patient/-innen in der Zielpopulation von SG müssen daher weitere Quellen herangezogen werden, die insbesondere für den TNBC spezifische Information enthalten.

Die Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer nicht-kurativen Therapiesituation mit einer äußerst schlechten Prognose. Es kann von einem letalen Verlauf der Erkrankung ausgegangen werden. Für die Herleitung der Patientenzahlen bietet sich daher ein mortalitätsbasierter Ansatz an. Bei diesem Ansatz wird angenommen, dass Patient/-innen, die an einer Brustkrebserkrankung versterben, sich zuvor in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung befanden. Dieser Ansatz wurde bereits bei der Herleitung der Patientenzahlen in anderen AMNOG-Verfahren zum fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gewählt, wie beispielsweise bei Pertuzumab (Perjeta®, 2013) Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®, 2013) und Alpelisib (Piqray®, 2020) [93-95].

Der mortalitätsbasierte Ansatz bietet den Vorteil, dass Unsicherheiten bei der Herleitung der Anzahl der Patient/-innen, die sich in einem entsprechenden Krankheitsstadium befinden, minimiert werden können. Eine Herleitung auf Basis der Prävalenz und Inzidenz ist in diesem Schritt äußerst komplex, insbesondere hinsichtlich der Berücksichtigung eines Progresses der Patient/-innen aus den früheren Stadien. Da sich der TNBC nicht nur in der Prognose, sondern auch hinsichtlich eines aggressiveren Krankheitsverlaufs von den anderen Subtypen deutlich unterscheidet, können beispielsweise Wahrscheinlichkeiten für eine Metastasierung oder das Stadium bei Diagnose nicht ohne Weiteres übertragen werden. In anderen Verfahren zum fortgeschrittenen Brustkrebs wurde die Herleitung der Patientenzahlen in diesen Punkten auch regelmäßig bemängelt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]-Bewertungen zu Palbociclib 2018, Abemaciclib 2019, Ribociclib 2019, Talazoparib 2020) [96-99]. Beim mortalitätsbasierten Ansatz können hingegen valide und aktuelle Daten zu den Brustkrebs-Sterbefällen der Landesregister, die eine Annäherung an die Anzahl der Patient/-innen ermöglicht, die sich zuvor in einem Stadium befanden, in dem der Tumor nicht resezierbar oder metastasiert war, herangezogen werden.

Auf Grundlage der Brustkrebs-Sterbefälle wird die Zielpopulation nach Rezeptor- und HER2-Status sowie der Vorbehandlung mit mindestens zwei systemischen Therapien, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, weiter eingegrenzt. Eine schematische Darstellung der Herleitung der Patientenzahlen ist in Abbildung 3-5 gegeben.

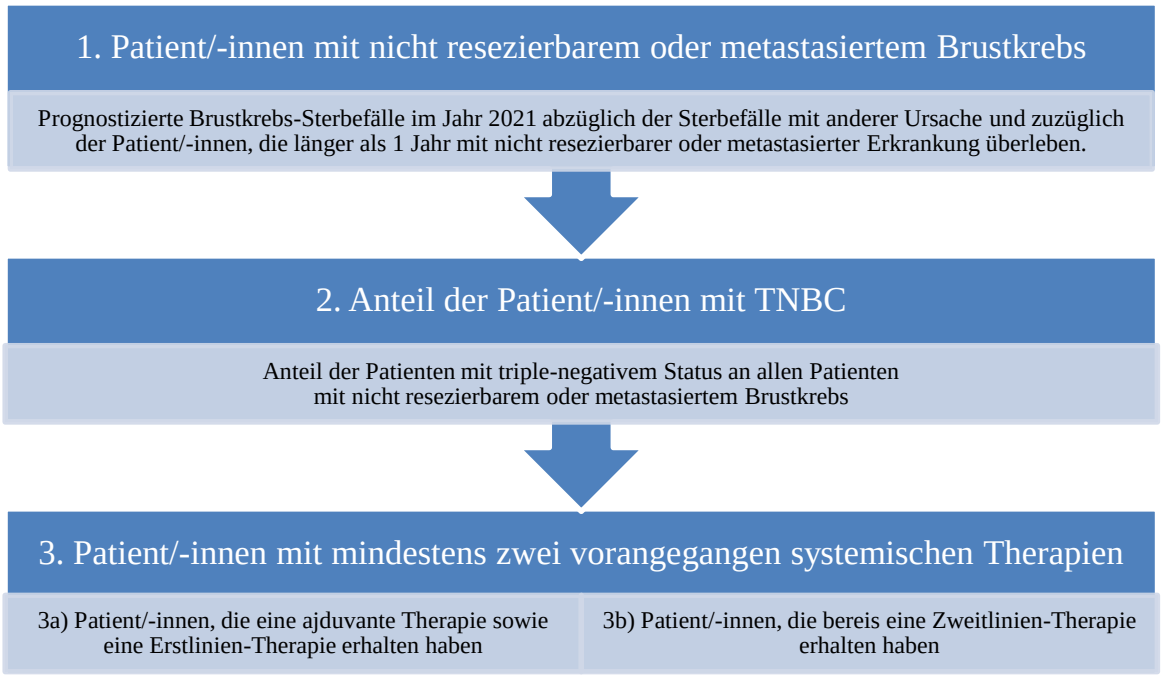

Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient/-innen im Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan

TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Schritt 1: Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs

Das Anwendungsgebiet von SG umfasst Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Patient/-innen befinden sich in einer nicht-kurativen Behandlungssituation. Unter der Annahme, dass Patient/-innen, die mit Mammakarzinom versterben, zuvor in einem Stadium der Erkrankung, indem der Tumor nicht resezierbar oder metastasiert war, behandelt wurden, kann somit die Zahl der Brustkrebs-Sterbefälle als Annäherung an die Anzahl der Patient/-innen in der entsprechenden Therapiesituation herangezogen werden.

Die aktuellsten Zahlen zu den Sterbefällen liegen für das Jahr 2017 vor. Demnach sind 18.401 Frauen und 192 Männer mit der Diagnose Brustkrebs verstorben [1]. Für die Berechnung der Brustkrebs-Sterbefälle im Jahr 2021 erfolgt die Fortschreibung der Anzahl der Sterbefälle unter der Annahme einer konstant bleibenden Sterberate aus dem Jahr 2017. Dazu wird die rohe Sterberate von 43,9 pro 100.000 für Frauen und 0,5 pro 100.000 für Männer von 2017 laut RKI auf die vom Statistischen Bundesamt vorausberechnete weibliche und männliche Bevölkerung von 2021 (nach BEV-VARIANTE-02 Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat [G2L2W2]) übertragen [100]. Daraus ergibt sich eine Prognose von 18.761 Sterbefällen im Jahr 2021.

Die Brustkrebs-Sterbefälle repräsentieren allerdings nicht nur die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, sondern auch Todesfälle bei noch nicht fortgeschrittener Erkrankung, darunter auch

solche ohne Zusammenhang mit der Erkrankung. Um eine Überschätzung der Patientenzahlen zu vermeiden, werden daher von den prognostizierten Brustkrebs-Sterbefällen die in einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung zu erwartenden Sterbefälle abgezogen. Dazu werden die speziellen Auswertungen des TRM zum Überleben bei Patient/-innen mit Metastasen getrennt nach Subtyp herangezogen. Das 1-Jahres-Überleben in einer vergleichbaren gesunden Bevölkerung liegt demnach zwischen 98,0-98,6%. Somit versterben 1,4-2,0% nicht aufgrund der Brustkrebserkrankung und sind deshalb von der Anzahl der Patient/-innen in der Zielpopulation abzuziehen [88].

Zusätzlich müssen die Patient/-innen berücksichtigt werden, die mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Tumor länger als ein Jahr überleben. Die Anzahl dieser Patient/-innen wird über die prognostizierten Brustkrebs-Sterbefälle des Folgejahres berechnet und dem Anteil der Patient/-innen, die im zweiten Jahr nach Metastasierung der Erkrankung versterben. Hierzu werden ebenfalls Auswertungen des TRM herangezogen. Demnach sind ein Jahr nach Metastasierung noch 41,3% (Patient/-innen ohne Metastase bei Erstdiagnose, M0) bis 53,0% (Patient/-innen mit Metastase bei Erstdiagnose, M1) der Patient/-innen am Leben. Zwei Jahre nach Metastasierung sind es noch 20,7% (M0) bis 30,5% (M1) [88]. Somit kann angenommen werden, dass bei 20,6-22,5% der Patient/-innen, die 2022 versterben, bereits im Jahr zuvor eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung vorlag. Dieses Vorgehen wird ebenfalls angewendet, um Patient/-innen zu berücksichtigen, die erst im dritten Jahr nach Progress mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Tumor versterben. Nach TRM sind zwei Jahre nach dem Zeitpunkt der Metastasierung noch 20,7% (M0) bis 30,5% (M1) der Patient/-innen am Leben. Nach drei Jahren sind es noch 13,8% und 17,7%. Somit trat bei 6,9-12,8% der Patient/-innen, die 2023 versterben, bereits 2021 eine Metastasierung auf. Nur ein sehr geringer Teil der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Tumor überlebt länger als drei Jahre. Darüber hinaus umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patient/-innen die mindestens zwei vorherige systemische Therapien, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben und damit Patient/-innen, die eine nochmals schlechtere Prognose aufweisen. Aus diesen Gründen kann die weitere Projektion auf die Sterbefälle ab dem Jahr 2024 vernachlässigt werden.

Tabelle 3-5 gibt eine Übersicht zur Berechnung von Schritt 1 der Herleitung der Patientenzahlen. Für die weitere Ableitung der Zielpopulation wird von 23.447-25.036 Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs ausgegangen.

Tabelle 3-5: Berechnung zu Schritt 1: Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der Brustkrebs-Sterbefälle

Schritt		Anteile (%)		Anzahl Patienten	
		minimal	**maximal**	**minimal**	**maximal**
	Prognostizierte Brustkrebs-Sterbefälle im Jahr 2021 abzüglich Sterbefälle mit anderer Ursache				
1a	Brustkrebs-Sterbefälle 2021[a]			18.761	
	davon Patient/-innen in nicht-kurativer Behandlungssituation	98,0%	98,6%	**18.386**	**18.517**
	Patient/-innen, die sich im Jahr 2021 zwar in einer nicht kurativen Behandlungssituation befinden, in dieser aber länger als 1 Jahr überleben				
1b	Brustkrebs-Sterbefälle 2022[a]			18.779	
	davon Patient/-innen in nicht-kurativer Behandlungssituation, …	98,0%	98,6%	18.404	18.516
	… die bereits 2021 eine metastasierte Erkrankung entwickelt haben.	20,6%	22,5%	**3.791**	**4.166**
1c	Brustkrebs-Sterbefälle 2023[a]			18.790	
	davon Patient/-innen in nicht-kurativer Behandlungssituation, …	98,0%	98,6%	18.414	18.527
	… die bereits 2021 eine metastasierte Erkrankung entwickelt haben.	6,9%	12,8%	**1.271**	**2.371**
1	Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mammakarzinom			**23.447**	**25.036**

Die Berechnung der Patientenzahlen erfolgte mit ungerundeten Werten.
a: Eigene Berechnung unter Annahme einer konstanten Sterberate nach dem Jahr 2017
Quellen: [1, 88, 100]

Schritt 2: Anteil der Patient/-innen mit TNBC

Das Anwendungsgebiet von SG ist auf Patient/-innen mit TNBC beschränkt. Zur Ermittlung des Anteils der Patient/-innen mit TNBC an allen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs werden Auswertung des TRM, des deutschen Forschungsnetzwerks „Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/ Metastatic Setting" (PRAEGNANT)-Registers sowie eine Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) herangezogen.

Eine Analyse des TRM zum Gesamtüberleben nach Subtyp umfasst Krebsregisterdaten von 32.450 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom der Diagnosejahre 2004-2015. Der Anteil der Patient/-innen mit TNBC liegt demnach bei 8,9% [11]. Da diese Auswertung allerdings auch Patient/-innen in früheren Stadien einschließt und der Anteil der Patient/-innen mit TNBC aufgrund der schlechteren Prognose für die fortgeschrittenen Stadien höher anzunehmen ist, wird stattdessen die spezielle Auswertung zum Überleben ab Metastasierung des TRM herangezogen. Aus den publizierten Zahlen lässt sich berechnen, dass 1.064 von

8465 Patientinnen (12,6%) mit fortgeschrittenem Brustkrebs einen HR-negativen/HER2-negativen Tumor hatten. Der Anteil lag bei Patient/-innen mit initialem Stadium M0 und späterer Metastasierung bei 15,1 % (771/5.092) und bei Erstdiagnose im Stadium M1 bei 8,7% (293/3.373) [88].

Außerdem werden die Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen deutschen Kohortenstudie des TMK herangezogen [10]. Im TMK wurden zwischen 2007 und 2015 insgesamt 4.507 Patientinnen eingeschlossen. Die Studie umfasst auch 1.395 Patientinnen, die in 109 ambulanten Zentren und 15 Kliniken eine palliative Erstlinien-Therapie begonnen haben. Von diesen 1.395 Patientinnen hatten 198 (14,2%) einen TNBC.

Als weitere Quelle zur Bestimmung des Anteils der Patient/-innen mit TNBC wird eine Analyse des PRAEGNANT-Registers herangezogen. In den Baseline-Charakteristika der dargestellten Auswertung wird für 1.659 Patient/-innen der molekulare Subtyp angegeben. Demnach lag bei 171 Patient/-innen (10,3%) ein TNBC vor [101].

Der Anteil an Patient/-innen mit TNBC liegt auch in einer prospektiven Studie am Heidelberger Brustkrebszentrum in einer vergleichbaren Größenordnung. Bei 3.454 Patient/-innen, die zwischen 2003 und 2012 mit nicht-metastasierten Brustkrebs in die Studie eingeschlossen wurden und für die Angaben zum molekularen Subtyp vorlagen, hatten 424 Patient/-innen (12,3%) einen TNBC [102].

Für die weiteren Berechnungen der Zielpopulation wird eine Spanne von 10,3-14,2% an Patient/-innen mit TNBC angenommen. Daraus ergeben sich 2.415-3.555 Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC.

Schritt 3: Patient/-innen mit mindestens zwei vorangegangen Therapien

Die Anwendung von SG ist nur für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC angezeigt, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Die Patient/-innen müssen somit entweder bereits eine (neo)adjuvante Therapie und eine Erstlinien-Therapie oder bereits zwei Therapielinien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Zur Ermittlung des Anteils der Patient/-innen mit entsprechender Vortherapie werden die Kohortenstudie des TMK sowie eine retrospektive Analyse von Krankenhausdaten von Schilling et al. (2019) [103], die beide explizit die Behandlungsverläufe von Patient/-innen mit fortgeschrittenem TNBC untersuchten, herangezogen.

Die speziellen Auswertungen zum TMK in der Publikation von Fietz et al. (2017) [10] zu den eingesetzten Therapien nach Therapielinie umfassen nur Patientinnen, die mindestens drei Jahre lang beobachtet wurden. Für den TNBC liegen Daten zur Behandlung von 117 Patientinnen vor. Für die Auswertungen zum TMK sind aufgrund der geringen Anzahl der Patient/-innen mit TNBC, sowie der begrenzten Zahl der zur Datenerhebung eingeschlossenen gynäkologischen Zentren, mögliche Unsicherheiten aufgrund der Zentrenselektion hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext festzuhalten. Von den 117 Patientinnen haben 60% eine Zweitlinien-Therapie begonnen. Etwa 25% der Patientinnen

sind vor der Zweitlinien-Therapie verstorben und bei ca. 15% bestand die Möglichkeit einer Zweitlinien-Therapie, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts aber noch nicht begonnen wurde oder es lagen keine Informationen vor (Lost-to-follow-up). Zur Bestimmung des Anteils der Patient/-innen, die eine Zweitlinien-Therapie beginnen, wird eine Spanne von 60-75% angenommen.

Die Behandlung von SG kommt für Patient/-innen mit fortgeschrittenem TNBC in der Zweitlinie allerdings nur infrage, sofern diese bereits in der (neo)adjuvanten Behandlungssituation eine Therapie erhalten hatten. Dieser Anteil lag in der Studie des TMK bei 48,5%. Für den Anteil der Patient/-innen mit einer (neo)adjuvanten Vortherapie wird außerdem die retrospektive Datenerhebung von Schilling et al. (2019) in 30 gynäko-onkologischen Einrichtungen (Kliniken und Praxen) in ganz Deutschland zwischen Januar und April 2017 herangezogen [103]. In die Studie wurden Patient/-innen mit eingeschlossen, die bereits mit ein oder zwei systemischen Therapien für einen mTNBC behandelt wurden. Von 91 Patient/-innen erhielten 54 Patient/-innen (59,3%) bereits in der adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlungssituation eine Chemotherapie. Für die weiteren Berechnungen wird davon ausgegangen, dass 48,5-59,3% der Patient/-innen in der Zweitlinien-Therapie bereits eine (neo)adjuvante Therapie erhielten. Daraus ergeben sich 703-1.581 Patient/-innen, die nach einer (neo)adjuvanten Therapie und einer Erstlinien-Therapie für eine fortgeschrittene Erkrankung für die Behandlung mit SG infrage kommen (siehe Tabelle 3-6).

Darüber hinaus ist SG für Patient/-innen die bereits mindestens zwei Therapielinien für eine fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, sich also in der Drittlinie einer palliativen Therapie befinden, angezeigt. In der Publikation von Fietz et al. (2017) liegt der Anteil der Patientinnen, die eine Drittlinien-Therapie beginnen, bei 35% [10]. Der Anteil der Patientinnen, die vor der Drittlinie versterben, lag in der Studie bei 44%. Für 11% der Patientinnen bestand das Potenzial für eine Drittlinien-Therapie oder es lagen keine Informationen aufgrund von Lost-to-follow-up vor. Zur Bestimmung des Anteils der Patient/-innen, die eine Drittlinien-Therapie beginnen, wird eine Spanne von 35-56% angenommen. Diese Spanne wird auf die Anzahl der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC übertragen, abzüglich der Patient/-innen, die bereits in der Zweitlinie für eine Behandlung mit SG berücksichtigt wurden. Daraus ergeben sich 599-1.105 Patient/-innen, die nach mindestens zwei Therapien für eine fortgeschrittene Erkrankung für die Behandlung mit SG infrage kommen.

Für die Zielpopulation ergibt sich somit eine Spanne von insgesamt 1.302-2.687 Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. In Tabelle 3-6 sind die Rechenschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die mindestens zwei Therapien erhalten haben

Schritt	Charakterisierung Population	Anteile (%)		Anzahl Patient/-innen	
1	Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs			23.447	25.036
2	Patient/-innen mit TNBC	10,3%	14,2%	2.415	3.555
3a	Patient/-innen, die in der Zweitlinie behandelt werden und …	60,0%	75,0%	1.449	2.666
	… zuvor eine (neo)adjuvante Therapie erhalten haben	48,5%	59,3%	**703**	**1.581**
3b	Anzahl an Patient/-innen aus Schritt 2 abzüglich der Patient/-innen, die bereits in Schritt 3a berücksichtigt wurden			1.712	1.974
	Patient/-innen, die in der Drittlinie behandelt werden	35,0%	56,0%	**599**	**1.105**
3	Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung			**1.302**	**2.687**

Die Berechnung der Patientenzahlen erfolgte mit ungerundeten Werten.
TNBC: Triple-negativer Brustkrebs
Quellen: [1, 10, 11, 88, 100-104]

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.

In den nächsten fünf Jahren sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland zu erwarten.

Die absolute Zahl der Neuerkrankungen an Brustkrebs ist zwar seit 2009 leicht rückläufig, diese Entwicklung wird allerdings größtenteils mit der Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 erklärt, das zu einem deutlichen Anstieg zu Beginn des Programms und anschließendem langsamen Rückgang geführt hat. Für die absolute Zahl an Neuerkrankungen gehen die Schätzungen des RKI in „Krebs in Deutschland“ von einer konstanten Anzahl an Neuerkrankungen zwischen 2017 und 2020 von knapp 70.000 Patientinnen pro Jahr aus [1]. Für eine Steigerung oder eine Abnahme der Inzidenz gibt es auch für die nähere Zukunft keine Anhaltspunkte. Für die Jahre von 2022 bis 2026 wird daher eine rohe Inzidenzrate von 165,2 pro 100.000 Frauen angenommen und für die Prognose herangezogen (siehe Tabelle 3-7). Bei den Männern sind ebenfalls keine Veränderungen der Inzidenz in diesem Zeitraum zu erwarten (1,7 pro 100.000 Männer).

Für die Prognose der Neuerkrankungen in den Jahren 2022 bis 2026 wird die rohe Inzidenzrate auf die vorausberechnete weibliche und männliche Bevölkerung übertragen. Dazu wird die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Für die Schätzung der Inzidenz wird eine moderate Entwicklung der Geburten, der Lebenserwartung sowie des Wanderungssaldos zugrunde gelegt (G2L2W2) [100].

Durch Fortschritte in der Therapie und neue Vorsorgeoptionen haben sich die Überlebenschancen bei Patientinnen mit Brustkrebs in den letzten Jahren insgesamt verbessert, was auch zu einem Rückgang der Sterberaten geführt hat [1]. Vor allem in den frühen Stadien der Erkrankung hat sich die Prognose für die Patientinnen verbessert. Bereits erkennbar ist auch, dass aufgrund der Einführung des Mammografie-Screenings inzwischen weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren erkranken als vor dessen Einführung [1].

Die absolute Anzahl der Sterbefälle bei Frauen mit Brustkrebs ist in Deutschland seit 2009 dennoch leicht gestiegen (siehe Abbildung 3-3). Dieser Anstieg ist insbesondere auf die gestiegene Anzahl der Sterbefälle in der Altersgruppe über 75 Jahre zurückzuführen, während die Anzahl der Sterbefälle bei den jüngeren Altersgruppen eher konstant ist bzw. sogar leicht abnimmt [105]. Dieser Anstieg der Brustkrebs-Sterbefälle insgesamt ist dabei eher auf ein demografisches Phänomen zurückzuführen, da der Anteil der Frauen in der Altersgruppe ab 75 Jahren immer größer wird. Für die Prognose der Brustkrebs-Sterbefälle für die Herleitung der Patientenzahlen wird eine konstante rohe Sterberate von 43,9 pro 100.000 Frauen angenommen und auf die vorausberechnete weibliche Bevölkerung übertragen (0,5 pro 100.000 auf die männliche Bevölkerung) (siehe Tabelle 3-7). Diese Annahme verhindert eine Überschätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von SG, da das Erkrankungsalter beim TNBC deutlich niedriger ist als bei anderen Brustkrebssubtypen und dementsprechend wenige Patient/-innen in der Altersgruppe der über 75-Jährigen zu erwarten sind [10, 32].

In wie weit sich die verbesserte Diagnostik oder neue Behandlungsmöglichkeiten, wie die Option von Checkpoint-Inhibitoren in der Neoadjuvanz oder PARP-Inhibitoren oder Capecitabin in der Postneoadjuvanz, explizit auf die Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet auswirken, ist nur schwer zu bewerten. Aufgrund des aggressiven Krankheitsverlaufs beim TNBC, der häufig erst im metastasierten Stadium diagnostiziert wird und der sich aufgrund des schnellen Wachstums auch zwischen zwei Vorsorgeuntersuchungen bereits in ein fortgeschrittenes Stadium entwickeln kann, ist nicht davon auszugehen, dass sich in näherer Zukunft die Zahl der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasierten TNBC nennenswert verändert. Auch in der Behandlung sowohl im (neo)adjuvanten Bereich als auch in den ersten Therapielinien gegen die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung sind für den größten Teil der Patient/-innen mit TNBC keine Veränderungen zu erwarten, die sich auf die Anzahl der Patient/-innen in der Zielpopulation auswirken.

Tabelle 3-7: Schätzung der Neuerkrankungen und Sterbefälle für das Mammakarzinoms in den Jahren 2021 bis 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Frauen						
Weibliche Bevölkerung[a]	42.266.000	42.307.000	42.331.000	42.338.000	42.327.000	42.298.000
Anzahl Neuerkrankungen (165,2 pro 100.000)[b]	69.823	69.891	69.931	69.942	69.924	69.876
Sterbefälle (43,9 pro 100.000)[c]	18.555	18.573	18.583	18.586	18.582	18.569
Männer						
Männliche Bevölkerung	41.229.000	41.285.000	41.323.000	41.344.000	41.347.000	41.332.000
Anzahl Neuerkrankungen (1,7 pro 100.000)[b]	701	702	702	703	703	703
Sterbefälle (0,5 pro 100.000)[c]	206	206	207	207	207	207

a: Bevölkerungsentwicklung nach BEV-VARIANTE-02 Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat (G2L2W2) [100]

b: Rohe Erkrankungsrate (ICD-10 C50) je 100.000 Personen für 2016 nach Angaben des RKI [1]

c: Rohe Sterberate (ICD-10 C50) je 100.000 Personen für 2017 nach Angaben des RKI [1]

Berechnungen siehe Excel-Datei [104]

ICD-10: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut

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)**
Sacituzumab Govitecan	1.302-2.687	1.147-2.367
Die Berechnung der Patientenzahlen erfolgte mit ungerundeten Werten. Berechnungen siehe Excel-Datei [104]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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.

Für die Berechnung der Anzahl der Patient/-innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit SG infrage kommen, wurde der aktuell verfügbare Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten in Relation zur Bevölkerungszahl des gleichen Jahres gestellt. Im Jahr 2020 waren 73.274.000 Personen (Stand Juli 2021) in Deutschland gesetzlich krankenversichert [106]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 von 83.155.031 (Stand 31.12.2020) entspricht dies einem Anteil von 88,1% [107].

Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte jährliche Anzahl von Patient/-innen in der Zielpopulation von SG an (siehe Abschnitt 3.2.3), ergibt sich eine Spanne von 1.147-2.367 GKV-versicherten Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Die Berechnungen zur Herleitung der Patientenzahlen mit allen Kalkulationsschritten sind als Excel-Datei angefügt [104].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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**
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Erheblich	1.147-2.367
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von SG für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt und gilt für die gesamte Zielpopulation.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs diente die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere in Form von Übersichtsartikeln. Zudem wurden relevante Leitlinien und Behandlungsempfehlungen verwendet.

Zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz und für die Prognose der Brustkrebs-Sterbefälle in Deutschland wurden die veröffentlichten Berichte des RKI herangezogen, sowie eine Abfrage der Datenbank des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) durchgeführt. Für die Herleitung der Zielpopulation wurden insbesondere TNBC-spezifische Analysen des TRM, des TMK und des PRAEGNANT-Registers herangezogen. Als ergänzende Information wurden eine prospektive Krankenhausstudie von Hennigs et al. (2016), sowie die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Krankenhausdaten von Schilling et al. (2017) berücksichtigt.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand und zur Anzahl der GKV-Mitglieder wurden den Internetseiten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.
3. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.
4. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World journal of clinical oncology. 2014;5(3):412.
5. Arnedos M, Bihan C, Delaloge S, Andre F. Triple-negative breast cancer: are we making headway at least? Therapeutic advances in medical oncology. 2012;4(4):195-210.

6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 13.10.2021]
7. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/. [Zugriff am: 23.09.2021]
8. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. Cancer. 2015;121(1):8-16.
9. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):627-36.
10. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer–results from the prospective German TMK cohort study. The Breast. 2017;34:122-30.
11. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Outcome von Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie [Internet]. 2017. 14(02):[A127 p.]. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf. [Zugriff am: 28.09.2021]
12. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, et al. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2019;79(6):605-17.
13. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma' (vertreten durch Wolfgang Janni). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
14. Perou CM, Børresen-Dale A-L. Systems biology and genomics of breast cancer. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2011;3(2):a003293.
15. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. Clinical breast cancer. 2009;9:S73-S81.
16. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(12):1346-66.
17. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission ‚Mamma'. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Pathologie. Version 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_04_Pathologie_MASTER_final_20210302.pdf. [Zugriff am: 23.08.2021]
18. Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, Alexander A, Raghavan R, Anupama CE, et al. A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. Journal of Cancer. 2014;5(2):156-65.
19. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine

bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen (Tumorregister München (TRM)). 2016. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__18_20160301_subtypenM1Poster.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
20. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. The Journal of clinical investigation. 2011;121(7):2750-67.
21. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. Oncologist. 2016;21(9):1050-62.
22. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nature reviews Clinical oncology. 2016;13(11):674.
23. Ali HR, Glont S-E, Blows F, Provenzano E, Dawson S-J, Liu B, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. Annals of Oncology. 2015;26(7):1488-93.
24. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. Cancer immunology research. 2014;2(4):361-70.
25. Badve SS, Penault-Llorca F, Reis-Filho JS, Deurloo R, Siziopikou KP, D'arrigo C, et al. Determining PD-L1 Status in Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Lessons Learned from IMpassion130. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2021.
26. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. Oncotarget. 2018;9(48):28989-9006.
27. Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. PLoS One. 2014;9(5):e96993.
28. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature. 2016;534(7605):47-54.
29. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer research. 2008;68(9):3077-80.
30. Turner NC, Reis-Filho JS. Tackling the diversity of triple-negative breast cancer. Clinical Cancer Research. 2013;19(23):6380-8.
31. Lerato Nokoane. Triple-negative breast cancer. Pathchat.33.
32. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
33. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. Medicine. 2016;95(35).
34. Uscanga-Perales GI, Santuario-Facio SK, Ortiz-López R. Triple negative breast cancer: Deciphering the biology and heterogeneity. Medicina universitaria. 2016;18(71):105-14.
35. Fasching PA, Yadav S, Hu C, Wunderle M, Häberle L, Hart SN, et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer—Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15):1619-30.

36. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(8):855-62.
37. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2009;18(4):1157-66.
38. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor–positive breast cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2011;20(3):454-63.
39. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. Cancer Causes Control. 2009;20(7):1071-82.
40. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer. 2007;109(9):1721-8.
41. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. Modern Pathology. 2011;24(2):157-67.
42. Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(4):737-49, viii.
43. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. 2017. S. 589-636.
44. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403-10.
45. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. The breast journal. 2013;19(3):285-92.
46. National Cancer Institute (NCI) - Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2021. Verfügbar unter: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html. [Zugriff am: 27.09.2021]
47. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The evolution of triple-negative breast cancer: from biology to novel therapeutics. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2016;36:34-42.
48. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer. 2008;113(10):2638-45.
49. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. Clinical breast cancer. 2009;9(1):29-33.
50. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(1):71-80.

51. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
52. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2016;10:25-36.
53. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. Oncologist. 2013;18(2):123-33.
54. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission ‚Mamma'. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. Version 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie_MASTER_final_20210301.pdf. [Zugriff am: 23.08.2021]
55. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission ‚Mamma'. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Therapiealgorithmen. Version 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_26_Therapiealgorithmen_20210301.pdf. [Zugriff am: 13.10.2021]
56. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2016;10:77-84.
57. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(2):261-71.
58. Park IH, Im SA, Jung KH, Sohn JH, Park YH, Lee KS, et al. Randomized Open Label Phase III Trial of Irinotecan Plus Capecitabine versus Capecitabine Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracycline and Taxane: PROCEED Trial (KCSG BR 11-01). Cancer Res Treat. 2019;51(1):43-52.
59. Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(1):32-9.
60. Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhil S, Brize A, Rugo HS, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(3):1067-75.
61. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2014;32(34):3840-7.
62. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml. Stand der Information: März 2019.
63. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab) 840 mg. Stand der Information: Oktober 2020.
64. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza® (Olaparib) 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2020.

65. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® (Talazoparib). Stand der Information: September 2020.
66. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/300/500 mg. Stand der Information: Januar 2021.
67. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. New England Journal of Medicine. 2017;376(22):2147-59.
68. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Navirel® 10 mg/ml Konzentrat. Stand der Information: August. 2020.
69. Verma S, Wong NS, Trudeau M, Joy A, Mackey J, Dranitsaris G, et al. Survival differences observed in metastatic breast cancer patients treated with capecitabine when compared with vinorelbine after pretreatment with anthracycline and taxane. American journal of clinical oncology. 2007;30(3):297-302.
70. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml (Eribulin). Stand der Information: Januar 2021.
71. Krasniqi E, Pizzuti L, Valerio MR, Capomolla E, Botti C, Sanguineti G, et al. Second-line Eribulin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer patients. Multicentre Retrospective Study: The TETRIS Trial. International journal of medical sciences. 2021;18(10):2245.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf. [Zugriff am: 10.12.2020]
73. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V - Eribulin (Halaven®) - Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. Modul 4A. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-578/4e919b01ce1277b42be2196f53026b46/2014-07-18_Modul4A_Eribulin.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
74. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml. Stand der Information: Januar 2021.
75. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, Guo M, Berrak E, Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. Ann Oncol. 2016;27(8):1525-31.
76. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2021;384:1529-41.
77. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V - Eribulin (Halaven®) - Eine Halaven-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den

Patienten. Modul 4A. 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-47/99be6e7f2128d3b292129820a4dd0b33/2011-10-27_Modul4A_Eribulin.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
78. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine. 2017;377(6):523-33.
79. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine. 2018;379(8):753-63.
80. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):741-51.
81. André F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 6:vi46-51.
82. Park JH, Ahn JH, Kim SB. How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): from the current standard to upcoming immuno-molecular strategies. ESMO Open. 2018;3(Suppl 1):e000357.
83. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200643.
84. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psychooncology. 2009;18(12):1273-80.
85. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:46.
86. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. J Clin Oncol. 2006;24(7):1090-8.
87. Ramirez A, Towlson K, Leaning M, Richards M, Rubens R. Do patients with advanced breast cancer benefit from chemotherapy? British journal of cancer. 1998;78(11):1488-94.
88. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. Stand der Datenbank: 07.09. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__07_20210923_abmet.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
89. Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hoefer RA, Zheleva V, Siewertsz van Reesema LL, et al. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. Cancers (Basel). 2020;12(9).
90. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. The Journal of clinical investigation. 2011;121(10):3786-8.
91. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer Annals of Oncology [Internet]. (Journal Pre-proof). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019. [Zugriff am: 25.10.2021]

92. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 8. 2021.
93. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pertuzumab (Perjeta®) - Brustkrebs. Modul 3A. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-255/823cfff77948668f73cbbda0b1393619/2013-03-04_Modul3A_Pertuzumab.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
94. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alpelisib (Piqray®) - Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1). Modul 3A. 2020.
95. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) - Brustkrebs. Modul 3A. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-424/3065356786925664b0b4f5d451857a52/2013-11-25_Modul3A_Trastuzumab_Emtansin.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 701 - Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a18-63_palbociclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 718 - Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a18-72_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 918 - Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3567/75572535cd015b2767b7dabde5928f0f/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib_D-518.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 962 - Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3753/35284dad040de7e11f2979f9b689826e/2020-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Talazoparib_D-545.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
100. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Datenbankabfrage Tabelle 12421-0002 - BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2). Stand: 18.10 2021. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1621595844658#abreadcrumb. [Zugriff am: 18.10.2021]
101. Taran F, Fasching P, Volz B, Huober J, Overkamp F, Kolberg H, et al. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium - December 5-9, 2017. Verfügbar

unter: http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]

102. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. BMC cancer. 2016;16(1):734.
103. Schilling J, Busch S, Heinrich G, Heinig K, Kurbacher CM, Klare P, et al. Treatment patterns, health care resource use and outcomes in metastatic triple-negative breast cancer in Germany: retrospective chart review study (OBTAIN). Current medical research and opinion. 2019.
104. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Patientenzahlen für Modul 3A - Dossier zur Nutzenbewertung: Sacituzumab Govitecan. 2021.
105. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, Letzte Aktualisierung: 16.03.2021, Abrufdatum: (18.10.2021).
106. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 18.10.2021]
107. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung (31.12.2020). 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html. [Zugriff am: 18.10.2021]

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 3-10 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 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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				
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	17,4	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 2 x täglich an Tag 1-14	17,4	14
Eribulin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	17,4	2
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	7-Tage-Zyklus: 1 x wöchentlich	52,1	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)**
Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	1
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	5-11[a]	1
PLD	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	28-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	13	1
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	10-16[b]	1
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	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)
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m^2 b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m^2 mTNBC: Metastasierter triple-negativer Brustkrebs; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe entspricht dem gesamten Anwendungsgebiet von SG und der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet als zVT eine Monotherapie mit Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie bestimmt [1]. Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß den entsprechenden Fachinformationen und unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebiets zusammengestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sacituzumab Govitecan

SG ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Aus der Fachinformation für SG ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 2 Behandlungstagen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Capecitabin

Capecitabin wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist.

Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1.250 mg/m^2 zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m^2) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause [2].

Aus der Fachinformation für Capecitabin ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 14 Behandlungstagen.

Eribulin

Eribulin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Die empfohlene Dosis von Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös (i.v.) gegeben werden sollte [3].

Aus der Fachinformation für Eribulin ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 2 Behandlungstagen.

Vinorelbin

Vinorelbin wird angewendet als Monotherapie bei Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium IV), bei denen eine Chemotherapie, die Anthrazykline und Taxane enthält, versagt hat oder nicht geeignet ist.

Vinorelbin wird üblicherweise in einer Dosierung von 25-30 mg/m^2 KOF einmal wöchentlich verabreicht [4].

Aus der Fachinformation für Vinorelbin ergeben sich somit 52,1 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

Docetaxel

Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben.

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m^2 KOF als i.v. Infusion alle 3 Wochen über 6 Zyklen [5].

Aus der Fachinformation für Docetaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

Doxorubicin

Doxorubicin ist angezeigt zur Behandlung des Mammakarzinoms. Die empfohlene Dosis für die Monotherapie gemäß den Angaben verschiedener Fachinformationen beträgt 60-75 mg/m^2 KOF [6] bzw. 50-80 mg/m^2 KOF [7], die i.v. alle 3 Wochen verabreicht wird. Für die weitere Berechnung werden 50-80 mg/m^2 KOF herangezogen.

Die maximale kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/m^2 KOF (einschließlich der Anwendung von verwandten Arzneimitteln wie Daunorubicin) sollte nicht überschritten werden. Daraus ergeben sich 5-11 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (5 Behandlungen mit der maximalen Gabe von 80 mg/m^2 KOF oder 11 Behandlungen mit der minimalen Gabe von 50 mg/m^2 KOF).

PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)

PLD ist indiziert als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialem Risiko. PLD wird in einer Dosis von 50 mg/m^2 einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und der Patient bzw. die Patientin die Behandlung toleriert [8].

Aus der Fachinformation für PLD ergeben sich somit 13 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

Epirubicin

Wird Epirubicin zur Behandlung des Mammakarzinoms als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60-90 mg/m^2 KOF als i.v. Infusion alle 3 Wochen.

Eine maximale kumulative Dosis von 900-1.000 mg/m^2 KOF sollte zur Vermeidung einer kardialen Toxizität nicht überschritten werden [9]. Daraus ergeben sich für Epirubicin 10-16 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (10 Behandlungen mit der maximalen Gabe von 90 mg/m^2 KOF oder 16 Behandlungen mit der minimalen Gaben von 60 mg/m^2 KOF).

Paclitaxel

Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen. Die empfohlene Dosis beträgt 175 mg/m^2 KOF als i.v. Infusion alle 3 Wochen [10].

Aus der Fachinformation für Paclitaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

nab-Paclitaxel

Eine Monotherapie mit nab-Paclitaxel ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosis beträgt 260 mg/m^2, gegeben als i.v. Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen [11].

Aus der Fachinformation für nab-Paclitaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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			
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 2 x täglich an Tag 1-14	243,6
Eribulin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	34,8
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	7-Tage-Zyklus: 1 x wöchentlich	52,1

Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	5-11[a]
PLD	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	28-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	13
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	10-16[b]
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4

nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m² b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m² PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische	34,8	10 mg/kg KG 4 Durchstech-flaschen à 200 mg	34,8 Behandlungstage à 4 x 200 mg Jahresverbrauch pro Patient: 27.840 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	243,6	2.500 mg/m^2 KOF pro Tag (1.250 mg/m^2 morgens und abends) 8 Tabletten à 500 mg 2 Tabletten à 150 mg	243,6 Behandlungstage à 2 x 2.150 mg[a] Jahresverbrauch pro Patient: 1.047.480 mg
Eribulin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	34,8	1,23 mg/m^2 KOF =2,16 mg 3 Durchstech-flaschen à 0,88 mg	34,8 Behandlungstage à 3 x 0,88 mg Jahresverbrauch pro Patient: 91,9 mg
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter	52,1	25-30 mg/m^2 KOF =44-52,8 mg 1 Durchstech-flasche à 50 mg bis 1 Durchstech-flasche à	52,1 Behandlungstage à 1 x 50 mg bis 1 x 50 mg + 1 x 10 mg Jahresverbrauch pro Patient: 2.605-3.126 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung		50 mg + 1 Durchstech-flasche à 10 mg	
Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	17,4	100 mg/m^2 KOF =176 mg 2 Durchstech-flaschen à 80 mg + 1 Durchstech-flasche à 20 mg	17,4 Behandlungstage à 2 x 80 mg +1 x 20 mg Jahresverbrauch pro Patient: 3.132 mg
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	5-11[b]	50-80 mg/m^2 KOF =88-140,8 mg 1 Durchstech-flasche à 100 mg bis 1 Durchstech-flasche à 150 mg	5 Behandlungstage à 150 mg bis 11 Behandlungstage à 100 mg Jahresverbrauch pro Patient: 750-1.100 mg
PLD	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine	13	50 mg/m^2 KOF =88 mg 1 Durchstech-flasche à 50 mg + 2 Durchstech-flaschen à 20 mg	13 Behandlungstage à 1 x 50 mg +2 x 20 mg Jahresverbrauch pro Patient: 1.170 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	gegen die fortgeschrittene Erkrankung			
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	10-16[c]	60-90 mg/m^2 KOF =105,6-158,4 mg 1 Durchstech-flasche à 100 mg + 1 Durchstech-flasche à 10 mg bis 1 Durchstech-flasche à 100 mg + 1 Durchstech-flasche à 50 mg + 1 Durchstech-flasche à 10 mg	10 Behandlungstage à 158,4 mg bis 16 Behandlungstage à 105,6 mg Jahresverbrauch pro Patient: 1.600-1.760 mg
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	17,4	175 mg/m² KOF =308 mg 1 Durchstech-flasche à 300 mg + 1 Durchstech-flasche à 30 mg	17,4 Behandlungstage à 1 x 300 mg +1 x 30 mg Jahresverbrauch pro Patient: 5.742 mg
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem	17,4	260 mg/m² KOF =457,6 mg	17,4 Behandlungstage à 5 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung		5 Durchstech-flaschen à 100 mg	Jahresverbrauch pro Patient: 8.700 mg

a: Standarddosierung für KOF 1,67-1,78: 2.150 mg entsprechend der Fachinformation von Capecitabin [2]

b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m^2

c: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m^2

KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 Berechnung des Jahresverbrauchs von SG und der zVT erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation [2-12]. Der Jahresverbrauch pro Patient ergibt sich rechnerisch aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe. Dies führt zu einer Überschätzung des tatsächlichen Verbrauchs und damit der Therapiekosten, da der bei der Herstellung von Infusionslösungen entstehende Verwurf in der Versorgungsrealität für die Herstellung weiterer Infusionslösungen verwendet werden kann.

Da Brustkrebserkrankungen bei Männern sehr selten auftreten, wird der Verbrauch für eine durchschnittliche weibliche Patientin berechnet. Dazu werden die Angaben des Statistischen Bundesamts vom Mikrozensus 2017 herangezogen. Die durchschnittliche Körpergröße liegt demnach für Frauen über 18 Jahren bei 166 cm und das Körpergewicht bei 68,7 kg [13]. Für Arzneimittel, die nach KOF dosiert werden, wird diese über die Formel nach Dubois und Dubois (Körpergewicht [in kg]^{0,425} x Körpergröße [in cm]^{0,725} x 0,007184) berechnet. Basierend auf den Maßzahlen des Mikrozensus ergibt sich daraus eine durchschnittliche KOF von gerundet 1,76 m^2.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sacituzumab Govitecan

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg Körpergewicht [12]. Daraus ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg (für Frauen über 18 Jahren) eine Dosierung von 687 mg pro Gabe.

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg SG. Bei einer Dosierung von 687 mg ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 4 Durchstechflaschen à 200 mg SG. Bei 34,8 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 27.840 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Capecitabin

Der Verbrauch von Capecitabin richtet sich nach der KOF der Patienten. Die KOF liegt nach Angaben des Mikrozensus und Berechnung über die Formel nach Dubois und Dubois für eine durchschnittliche Patientin bei 1,76 m^2. Die Standarddosierung bei einer KOF 1,67-1,78 m^2 beträgt lauf der Fachinformation von Capecitabin 2.150 mg [2].

Bei einer Dosierung von 2.150 mg morgens und abends ergibt sich somit ein Verbrauch pro Behandlungstag von 8 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg. Für die Berechnung wurden die Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Bei 243,6 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 1.047.480 mg.

Eribulin

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m^2 KOF [3]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 2,16 mg pro Gabe.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entsprechend 0,88 mg Eribulin [3]. Bei einer Dosierung von 2,16 mg ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3 Durchstechflaschen à 0,88 mg Eribulin. Bei 34,8 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 91,9 mg.

Vinorelbin

Vinorelbin wird üblicherweise in einer Dosierung von 25-30 mg/m^2 KOF einmal wöchentlich verabreicht [4]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 44-52,8 mg pro Gabe.

Bei einer Dosierung von 44-52,8 mg pro Gabe ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 1 Durchstechflasche à 50 mg bis zu 1 Durchstechflasche à 50 mg zusätzlich 1 Durchstechflasche à 10 mg. Für die Berechnung wurden die Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Bei 52,1 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 2.605-3.126 mg.

Docetaxel

Docetaxel wird Patient/-innen mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium als Monotherapie in einer Dosis von 100 mg/m^2 KOF verabreicht [5]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 176 mg pro Gabe.

Bei einer Dosierung von 176 mg pro Gabe ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2 Durchstechflasche à 80 mg zusätzlich 1 Durchstechflasche à 20 mg. Für die Berechnung wurden die Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 3.132 mg.

Doxorubicin

Patient/-innen mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Doxorubicin in den Dosierungen 50-80 mg/m^2 KOF empfohlen [6]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 88-140,8 mg pro Gabe.

Die maximale kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/m^2 KOF sollte nicht überschritten werden. Somit ergeben sich 5 Behandlungstage mit der maximalen Einzeldosis von 150 mg Doxorubicin oder 11 Behandlungstage mit der minimalen Einzeldosis von 100 mg und damit ergibt sich ein Jahresverbrauch zwischen 750-1.100 mg.

PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)

PLD wird in einer Dosis von 50 mg/m^2 KOF einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht [8]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 88 mg pro Gabe.

Bei 13 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 13 Durchstechflaschen à 50 mg zusätzlich 26 Durchstechflaschen à 20 mg und somit bei 1.170 mg.

Epirubicin

Epirubicin(hydrochlorid) als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60-90 mg/m^2 KOF [9]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 105,6-158,4 mg pro Gabe.

Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900-1000 mg/m² KOF Epirubicin nicht überschritten werden. Daraus ergeben sich 10 Behandlungstage à 160 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg) oder 16 Behandlungstage à 110 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg). Der Jahresverbrauch liegt somit bei 1.600-1.760 mg.

Paclitaxel

Die empfohlene Dosis Paclitaxel beträgt 175 mg/m² KOF, verabreicht als dreistündige i.v. Infusion in dreiwöchigem Abstand [10]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 308 mg pro Gabe und somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 1 Durchstechflasche à 300 mg zusätzlich 1 Durchstechflasche à 30 mg.

Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 5.742 mg.

nab-Paclitaxel

Die empfohlene Dosis für nab-Paclitaxel beträgt 260 mg/m^2 KOF, gegeben als i.v. Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen [11]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 457,6 mg pro Gabe und somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 5 Durchstechflaschen à 100 mg.

Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 8.700 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sacituzumab Govitecan	Trodelvy® 200 mg 1 Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung 1.272,82 €	1.201,19 € (1.272,82 €-69,86 €-1,77 €)

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**
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Capecitabin (500 mg/150 mg)	CAPECITABIN HEXAL 500 mg Filmtabletten 120 Stück 151,57 €[a]	138,69 € (151,57 €-11,12 €-1,77 €)
	CAPECITABIN HEXAL 150 mg Filmtabletten 120 Stück 53,87 €[a]	48,71 € (53,87 €-3,39 €-1,77 €)
Eribulin (0,88 mg)	HALAVEN Eisai 0,44 mg/ml Injektionslösung 2 ml 6 Durchstechflaschen 2.429,69 €	2.292,44 € (2.429,69 €-135,48 €-1,77 €)
Vinorelbin (50 mg/10 mg)	VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung 10 Durchstechflaschen 1.424,29 €	1.355,45 € (1.424,29 €-67,07 €-1,77 €)
	VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung 10 Durchstechflaschen 293,74 €	278,55 € (293,74 €-13,42 €-1,77 €)
Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie		
Docetaxel (160 mg/20 mg)	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 80 mg Konz.z.H.e.Inf.-L. 1 Durchstechflasche 585,00 €	555,99 € (585,00 €-27,24 €-1,77 €)
	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 20 mg Konz.z.Her.Inf.-Lsg.Dsfl. 1 Durchstechflasche 172,41 €	162,98 € (172,41 €-7,66 €-1,77 €)
Doxorubicin (150 mg/100 mg)	DOXO CELL 150 mg Injektionslösung 1 Durchstechflasche 418,08 €	384,12 € (418,08 €-32,195 €-1,77 €)
	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg Inf.-Lsg.-Konz. 1 Durchstechflasche 285,52 €	262,04 € (285,52 €-21,71 €-1,77 €)

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**
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD) (50 mg/20 mg)	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml K.z.H.Inf.-L. 1 Durchstechflasche (50 mg) 1.912,37 €	1668,46 € (1.912,37 €-242,14 €-1,77 €)
	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml K.z.H.Inf.-L. 1 Durchstechflasche (20 mg) 776,39 €	677,76 € (776,39 €-96,86 €-1,77 €)
Epirubicin (100 mg/50 mg/10 mg)	RIBOEPI 2mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Infusionslös. 1 Durchstechflasche (100 mg) 300,57 €	285,06 € (300,57 €-13,74 €-1,77 €)
	RIBOEPI 2mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Infusionslös. 1 Durchstechflasche (50 mg) 155,18 €	146,57 € (155,18 €-6,84 €-1,77 €)
	EPI CELL 10 mg Injektionslösung 1 Durchstechflasche (10 mg) 39,23 €	36,12 € (39,23 €-1,34 €-1,77 €)
Paclitaxel (300 mg/30 mg)	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 300mg K.z.H.e.Inf.-L. 1 Durchstechflasche 891,00 €	847,47 € (891,00 €-41,76 €-1,77 €)
	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 30mg K.z.H.e.Inf.-L. 1 Durchstechflasche 101,89 €	95,81 € (101,89 €-4,31 €-1,77 €)
nab-Paclitaxel (100 mg)	ABRAXANE 5 mg/ml 100 mg Plv.z.Her.e.Inf.Susp.Dsfl. 1 Durchstechflasche 429,09 €	374,41 € (429,09 €-52,91 €-1,77 €)
a: Festbetrag Dsfl: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin; Plv.z.Her.e.Inf.: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Susp: Suspensionslösung		

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

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Die Arzneimittelkosten pro Patient/-in pro Jahr werden unter Berücksichtigung des Verbrauchs pro Gabe in Packungen

berechnet [14]. Grundlage der Berechnung ist die preisgünstigste Kombination von Wirkstärken und Packungsgrößen je Wirkstoff für die in Tabelle 3-12 berechneten Wirkstoffmengen. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt verbrauchsgenau.

Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.10.2021) entnommen. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der Festbetrag als Berechnungsgrundlage für das preisgünstigste Präparat herangezogen.

Die angegebenen Kosten werden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 7% auf den Herstellerabgabepreis berücksichtigt. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Absatz 3b SGB V ein Rabatt von 10% auf den Herstellerabgabepreis vom Apothekenverkaufspreis abgezogen. Nach § 130 SGB V wurde ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung für alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel eingesetzt.

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 3-14 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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				
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Eribulin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34,8
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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**
Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17,4
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	5-11
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	13
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	10-16
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	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
	Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Prämedikation (Dexamethason)	2	34,8
		Prämedikation (Dimetinden)	1	17,4
		Prämedikation (Ranitidin/ Cimetidin)	1	17,4
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17,4
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineleistungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden ebenfalls nicht abgebildet [15].

Bei SG und Vinorelbin sowie den Anthrazyklin-oder Taxan-haltigen Therapien werden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung angerechnet. Eribulin kann gemäß Fachinformation als gebrauchsfertige Lösung oder nach Herstellung einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt werden [3]. Die möglichen Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung werden daher auch für Eribulin veranschlagt. Für Capecitabin sind entsprechend der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Vor der Anwendung von Paclitaxel müssen gemäß der Fachinformation die Patient/-innen mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason), Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin oder ein entsprechendes Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin) und H_2-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin oder Cimetidin) vorbehandelt werden [10, 16]. Da in Deutschland keine geeigneten Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin verfügbar sind, wurde als Alternative Dimetinden zur Injektion gewählt [17]. Für Ranitidin (Ruhen der Zulassung) und Cimetidin sind in der Lauer-Taxe derzeit keine Arzneimittel zur intravenösen Verabreichung gelistet, sodass die Berechnung dieser Kosten nicht dargestellt werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Gemäß Hilfstaxe kann die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung mit 81,00 € abgerechnet werden [18].

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Prämedikation bei der Anwendung von Paclitaxel

Wirkstoff	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**	**Verbrauch pro Gabe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr**	**Gaben pro Behand-lungstag**	**Kosten pro Behand-lungstag**	**Kosten pro Patient pro Jahr**
Dexamethason (2 x 20 mg/Tag, oral)	50 Stück (20 mg) 108,33 € (118,61 €[b]-8,51 €-1,77 €)	20 mg	17,4	2 Tabletten (20 mg)	4,33 €	75,40 €
Dimetinden (1 mg pro 10 kg KG, i.v. =6,87 mg)[a]	5 Infusions-lösungen (4 mg) 14,93 € (18,62 €[c]-1,92 €-1,77 €)	8 mg	17,4	2 Infusions-lösungen (4 mg)	5,97 €	103,91 €
Ranitidin[d] (50 mg/Tag, i.v.)	-	50 mg	17,4	-	-	-
Cimetidin[d] (300 mg/Tag, i.v.)	-	300 mg	17,4	-	-	-

a: 1 mg pro 10 kg KG, i.v. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht für Frauen: 68,7 kg) [17].

b: HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.

c: DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten

d: Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel soll vor der Gabe von Paclitaxel ein H2-Rezeptorantagonist z.B. Cimetidin oder Ranitidin intravenös verabreicht werden. In der Lauer-Taxe ist derzeit keiner dieser Wirkstoffe zur intravenösen Verabreichung gelistet, sodass die Berechnung der Kosten nicht dargestellt werden kann [10].

i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-17: 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			
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2.818,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	
Eribulin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2.818,80 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	4.220,10 €
Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem	Kosten für die Herstellung einer parenteralen,	1.409,40 €

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**
	TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Zytostatika-haltigen Lösung	
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	405,00 €-891,00 €
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.053,00 €
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	810,00 €-1.296,00 €
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.409,40 €
		Prämedikation (Dexamethason)	75,40 €
		Prämedikation (Dimetinden)	103,91 €
		Prämedikation (Ranitidin/Cimetidin)	-[a]

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
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.409,40 €
a: Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel soll vor der Gabe von Paclitaxel ein H2-Rezeptorantagonist z.B. Cimetidin oder Ranitidin intravenös verabreicht werden. In der Lauer-Taxe ist derzeit keiner dieser Wirkstoffe zur intravenösen Verabreichung gelistet, sodass die Berechnung der Kosten nicht dargestellt werden kann [10]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sacituzumab Govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	167.205,65 €	-	2.818,80 €	170.024,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	2.453,42 €	-	-	2.453,42 €
Eribulin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	39.888,46 €	-	2.818,80 €	42.707,26 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit nicht	7.061,89 €-8.513,14 €	-	4.220,10 €	11.281,99 €-12.733,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
	resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung				
Anthrazyklin-oder Taxan-haltige Therapie					
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	22.184,30 €	-	1.409,40 €	23.593,70 €
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	1.920,60 €- 2.882,44 €	-	405,00 € - 891,00 €	2.325,60 €- 3.773,44 €
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter	39.311,74 €	-	1.053,00 €	40.364,74 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
	mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung				
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	4.677,50 €- 5.138,88 €	-	810,00 € - 1.296,00 €	5.487,50 €- 6.434,88 €
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	16.413,07 €	179,31 €	1.409,40 €	18.001,78 €
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	32.573,67 €	-	1.409,40 €	33.983,07 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin					

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.

Grundsätzlich kommen alle Patient/-innen der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit SG infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist SG bei Patient/-innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber diesem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (2-[N-Morpholino]ethansulfonsäure [MES], Polysorbat 80, Trehalose-Dihydrat) kontraindiziert [12]. Weitere Kontraindikationen liegen nicht vor. Angaben zu relativen Anteilen an Patient/-innen bei denen eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht verfügbar. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass für nur sehr wenige Patient/-innen aufgrund von Kontraindikationen eine Therapie mit SG nicht infrage kommt. Daher erfolgt keine Einschränkung der Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen.

Therapieabbrüche

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie ASCENT brachen 4,7% (10/213) der Patient/-innen im SG-Arm die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab. Der Anteil der Therapieabbrüche im Vergleichsarm der Studie ASCENT lag in der bewertungsrelevanten Teilpopulation unter der Behandlung mit der zVT ebenfalls bei 4,7% (9/192). In der Safetypopulation der Studie ASCENT lag der Anteil der Patient/-innen, die die Behandlung mit SG aufgrund UE abbrachen, bei 6,6% (17/258); der Anteil der Patientinnen im Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician´s Choice, TPC)-Arm, die die Behandlung aufgrund UE abbrachen, lag bei 5,4% (12/224) [19]. Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Behandlungssituation ein Teil der Patienten die Therapie aufgrund von UE vorzeitig abbricht.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit SG erfolgt als i.v. Infusion über ein bis zwei Stunden und erfordert eine anschließende Überwachung des Patienten bzw. der Patientin über 30 Minuten. Eine stationäre Behandlung oder Aufnahme des Patienten bzw. der Patientin ist nicht erforderlich, somit kann grundsätzlich von einer Anwendung im ambulanten Versorgungsbereich ausgegangen werden.

Eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

Versorgungssituation mit der zVT und Patientenpräferenzen

Eine quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile für SG ist mit Bezugnahme auf die derzeitige Versorgungsituation mit der zVT nicht möglich. Insbesondere aufgrund der begrenzten Wirksamkeit der zVT und dem hohen therapeutischen Bedarf ist davon auszugehen, dass eine Behandlung mit SG bei einem Großteil der Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Erwägung gezogen werden wird. Hinsichtlich der Patientenpräferenzen liegen keine Untersuchungen vor.

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.

Da die Jahrestherapiekosten auf den Angaben der jeweiligen Fachinformationen beruhen, sind Veränderungen der Kosten nicht zu erwarten.

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 Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch sämtlicher Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-4, 12]. Die Kosten des zu

bewertenden Arzneimittels beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. Die Kosten der zVT beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15.10.2021). Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V. Die Angaben zur Hilfstaxe wurden der Anlage 3 zur Preisbildung für parenterale Lösungen entnommen [18]. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 setzen sich aus den Angaben der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 zusammen. Die Berechnungen können in einem zugehörigen Excel-Dokument nachvollzogen werden [14].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift vom 28. Juni 2021 zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-023. Sacituzumab Govitecan zur Behandlung triple-negativen Mammakarzinoms. 2021.
2. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/300/500 mg. Stand der Information: Januar 2021.
3. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml (Eribulin). Stand der Information: Januar 2021.
4. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Navirel® 10 mg/ml Konzentrat. Stand der Information: August. 2020.
5. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2020.
6. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2020.
7. STADAPHARM GmbH. Fachinformation DOXO-cell®10 mg/50 mg/150 mgInjektionslösung. Stand der Information: Juni 2021.
8. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2021.
9. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Mai 2020.
10. Fresenius Kabi Deutschland GmbH GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2020.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2021.
12. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2021.
13. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.

14. Gilead Sciences GmbH. Kostenberechnung für Modul 3A - Dossier zur Nutzenbewertung: Sacituzumab Govitecan. 2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.09.2021]
16. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Dexamethason acis® Tabletten. Stand der Information: Oktober 2020.
17. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Februar 2018.
18. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale LösungenÄnderungsfassung mit Stand 15. Februar 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf. [Zugriff am: 27.09.2021]
19. Immunomedics Inc. An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments – Clinical Study Report. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von SG entnommen [1]. Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Trodelvy darf Patienten nur von Ärzten verordnet und verabreicht werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. Die verabreichende medizinische Fachkraft muss in der Lage sein, eine Anaphylaxie in einer vollständig ausgestatteten Reanimationsumgebung zu behandeln.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vorbeugende Behandlung

Vor jeder Dosis SG wird eine Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen und zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen

Die Infusionsrate von SG sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn bei Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte SG dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Anpassungen der Dosis zur Beherrschung von Nebenwirkungen von SG sind in Tabelle 3-19 beschrieben. Die Dosis von SG sollte nicht wieder erhöht werden, nachdem eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen wurde.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	**Auftreten**	**Anpassung der Dosis**
Schwere Neutropenie		
Neutropenie Grad 4 ≥ 7 Tage ODER Febrile Neutropenie Grad 3 (absolute Neutrophilenzahl < 1 000/mm^3 und Fieber ≥ 38,5 °C) ODER Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf ≤ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) verabreichen
	Zweites	Dosisreduktion um 25 %
	Drittes	Dosisreduktion um 50 %
	Viertes	Behandlung abrechen
Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um mehr als 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf ≤ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Behandlung abbrechen
Schwere nicht neutropenische Toxizität		
Nicht hämatologische Toxizität Grad 4 mit beliebiger Dauer ODER Jede Grad 3 – 4 Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe aufgrund der Behandlung, welche durch Antiemetika und Antidiarrhoika nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, ODER Sonstige nicht hämatologische Toxizität Grad 3 – 4, die trotz optimalen medizinischen Managements > 48 Stunden anhält ODER Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung nicht neutropenische hämatologische oder nicht hämatologische Toxizität Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf ≤ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Dosisreduktion um 25 %
	Zweites	Dosisreduktion um 50 %
	Drittes	Behandlung abbrechen
Im Falle von neutropenischer hämatologischer oder nicht hämatologischer Toxizität Grad 3 – 4, Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3 – 4, die/das nicht innerhalb von 3 Wochen auf ≤ Grad 1 zurückgegangen ist	Erstes	Behandlung abbrechen

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung von SG bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Wenn SG bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ 1,5-mal oberer Normwert [Upper limit of Normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST]/Alaninaminotransferase [ALT] < 3-mal ULN) angewendet wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Die Sicherheit von SG bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. SG wurde bei Patienten ohne Lebermetastasen mit einem Bilirubinwert im Serum von > 1,5-mal ULN oder AST und ALT > 3-mal ULN sowie bei Patienten mit Lebermetastasen mit AST und ALT > 5-mal ULN nicht untersucht. Die Anwendung von SG bei diesen Patienten sollte vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Wenn SG Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

SG wurde bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≤ 15 ml/min) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SG bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

SG ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es muss als intravenöse Infusion und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Erste Infusion: Die Infusion sollte über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden.

Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollten über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.

Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Neutropenie

SG kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Sacituzumab Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1.500/mm³ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1.000/mm³ liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß klinischer Indikation zu überwachen. SG sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer schweren Neutropenie kann eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Diarrhoe

SG kann schwere Diarrhoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). SG sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung eine Diarrhoe Grad 3–4 vorliegt. Die Behandlung sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Diarrhoe auf ≤ Grad 1 gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Zu Beginn der Diarrhoe und wenn keine infektiöse Ursache ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden. Je nach klinischer Indikation können weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten) ergriffen werden.

Patienten, die nach Behandlung mit SG eine überschießende cholinerge Reaktion zeigen (z. B. abdominaler Krampf, Diarrhoe, übermäßiger Speichelfluss usw.), können bei nachfolgenden Behandlungen mit SG eine entsprechende Behandlung (z. B. mit Atropin) erhalten.

Überempfindlichkeit

SG kann eine schwere und lebensbedrohliche Überempfindlichkeit verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Anaphylaktische Reaktionen wurden in klinischen Studien mit SG beobachtet, und die Anwendung von SG ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen SG kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Für Patienten, die SG erhalten, wird eine Prämedikation, einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blockern oder Kortikosteroiden (z. B. 50 mg Hydrocortison oder Äquivalentes, in oraler oder intravenöser Formulierung), empfohlen. Die Patienten sollten während jeder Infusion von SG und nach Ende jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang engmaschig im Hinblick auf infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Die Infusionsrate von SG sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn beim Patienten eine infusionsbedingte Reaktion

auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte SG dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Übelkeit und Erbrechen

SG ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine vorbeugende antiemetische Behandlung mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5 Hydroxytriptamin 3[5 HT3]-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem Neurokinin-1[NK 1]-Rezeptor-Antagonisten sowie mit anderen Arzneimitteln gemäß Indikation) wird zur Vorbeugung von CINV empfohlen.

SG sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Verabreichung der Behandlung Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3–4 vorliegt. Die Behandlung sollte mit weiteren unterstützenden Maßnahmen und nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Symptome auf ≤ Grad 1 gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Je nach klinischer Indikation können weitere Antiemetika angewendet und andere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Alle Patienten sollten Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit klaren Anweisungen zur Mitnahme nach Hause erhalten.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

SN-38 (der kleinmolekulare Anteil von SG) wird durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) metabolisiert. Genetische Varianten des UGT1A1-Gens, wie z. B. das UGT1A1*28-Allel, führen zu reduzierter Aktivität des Enzyms UGT1A1. Personen, die homozygot für das UGT1A1*28-Allel sind, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie und können ein erhöhtes Risiko für andere Nebenwirkungen nach Einleitung der Behandlung mit SG haben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Ca. 20% der dunkelhäutigen Bevölkerung, 10% der weißhäutigen Bevölkerung und 2% der ostasiatischen Bevölkerung sind homozygot für das UGT1A1*28-Allel. In bestimmten Bevölkerungsgruppen können andere Allele als UGT1A1*28 mit verminderter Funktion vorhanden sein. Patienten mit bekanntermaßen reduzierter UGT1A1-Aktivität sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei nicht bekanntem UGT1A1-Status ist kein Test erforderlich, da die Behandlung von Nebenwirkungen für alle Patienten dieselbe ist, einschließlich der empfohlenen Dosisanpassungen.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann SG, wenn es Schwangeren verabreicht wird, eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität verursachen. SG enthält den genotoxischen Bestandteil SN-38 und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab. Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Der Schwangerschaftsstatus von gebärfähigen Frauen sollte überprüft werden, bevor eine Behandlung mit SG eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Natrium

Dieses Arzneimittel wird für die Verabreichung mit einer Natrium-haltigen Lösung zubereitet (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Dies sollte im Zusammenhang mit der gesamten täglichen Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen berücksichtigt werden.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass Inhibitoren oder Induktoren von UGT1A1 die Exposition gegenüber SN-38 erhöhen bzw. reduzieren.

UGT1A1-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von SG mit UGT1A1-Inhibitoren kann aufgrund einer potenziellen Erhöhung der systemischen Exposition von SN-38 zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. SG sollte bei Patienten, die UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Propofol, Ketoconazol, EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

UGT1A1-Induktoren

Die Exposition von SN-38 kann bei Patienten, die gleichzeitig Induktoren des Enzyms UGT1A1 erhalten, erheblich reduziert sein. SG sollte bei Patienten, die UGT1A1-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir, Tipranavir) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis 6 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Sacituzumab Govitecan und nach der letzten Dosis 3 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von SG bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann SG jedoch eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität bewirken, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. SG enthält einen genotoxischen Bestandteil, SN-38, und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab.

SG sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit SG erforderlich.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sollte überprüft werden, bevor eine Behandlung mit SG eingeleitet wird.

Frauen, die schwanger werden, müssen sich unverzüglich an ihren Arzt wenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob SG oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit SG und nach der letzten Dosis 1 Monat lang unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf tierexperimentellen Erkenntnissen kann SG die Fertilität bei gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Humandaten zur Auswirkung von SG auf die Fertilität vor.

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

SG hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. durch Schwindelgefühl, Fatigue (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien führten Dosen von bis zu 18 mg/kg (ca. das 1,8-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg/kg Körpergewicht) zu einer höheren Inzidenz schwerer Neutropenie.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Neutropenie, überwacht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

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

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.

Es handelt sich bei SG um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [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.

Ein Annex IV zum EPAR von SG liegt nicht vor. Der Annex IID enthält folgende Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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.

3.4.4 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.

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im EU-Risk-Management-Plan folgende Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [3].

Tabelle 3-20: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	- Schwerwiegende Infektionen infolge von Neutropenie
	- Schwere Diarrhoe
	- Hypersensibilität
Wichtige potenzielle Risiken	- Embryo-fötale Toxizität
Fehlende Informationen	- Anwendung bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung
	- Immunogenität

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung**
Schwerwiegende Infektionen infolge von Neutropenie (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation: • Unerwünschte Reaktionen in der Fachinformation Abschnitt 4.8 • Nebenwirkungen nach Packungsbeilage Abschnitt 4 Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: • Handlungsempfehlungen zur Dosismodifikation basierend auf dem Schweregrad und dem Auftreten von Neutropenie sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise, dass SG schwerwiegende oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen kann und Empfehlungen zur Überwachung des Blutbildes der Patient/-innen während der Behandlung, sowie wann Trodelvy nicht verabreicht werden sollte, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise, dass Patient/-innen, die homozygot für das Allel UGT1A1*28 sind, potentiell ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und febrile Neutropenie haben, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen für die Behandlung schwerwiegender Neutropenie aufgrund einer Überdosierung sind im Abschnitt 4.9 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise für Patient/-innen bei Symptomen einer Neutropenie oder Infektion dringend ärztliche Hilfe aufzusuchen, sowie, dass der behandelnde Arzt die Dosis Trodelvy anpassen oder die Behandlung unterbrechen kann, falls das Blutbild auf eine schwere Neutropenie hinweist, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Beschränkte ärztliche Verschreibung
Schwere Diarrhoe (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation: • Unerwünschte Reaktionen in der Fachinformation Abschnitt 4.8 • Nebenwirkungen in der Packungsbeilage Abschnitt 4 Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: • Handlungsempfehlungen zur Dosismodifikation basierend auf dem Auftreten schwerer Diarrhoe aufgrund der Behandlung, welche nicht

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
	durch Antidiarrhoika kontrolliert werden kann, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise, dass SG schwere Diarrhoe verursachen kann und Empfehlungen zur Anwendung von Loperamid sowie weiteren klinisch indizierten unterstützenden Maßnahmen, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen, dass Patient/-innen, die eine übermäßige cholinerge Reaktion auf die Behandlung zeigen, eine angemessene Prämedikation für Folgebehandlungen erhalten können, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise für Patient/-innen bei schwerer Diarrhoe dringend ärztliche Hilfe aufzusuchen, sowie dass ihnen zur Behandlung der Diarrhoe oder vor der nächsten Infusionsbehandlung, neben Flüssigkeiten, andere Arzneimittel gegeben werden können, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Beschränkte ärztliche Verschreibung
Hypersensibilität (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation: • Unerwünschte Reaktionen in der Fachinformation Abschnitt 4.8 • Nebenwirkungen in der Packungsbeilage Abschnitt 4 Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: • Handlungsempfehlungen und Warnhinweise, dass Patient/-innen aufgrund Infusions-assoziierter Reaktionen, während sowie mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion überwacht werden sollen, sind im Abschnitt 4.4 respektive 4.2 der Fachinformation enthalten. • Kontraindikationen bei Patient/-innen mit Hypersensibilität gegenüber SG oder entsprechenden Hilfsstoffen sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise, dass SG schwere oder lebensbedrohliche Hypersensibilität verursachen kann, anaphylaktische Reaktionen in den klinischen Studien beobachtet wurden und Trodelvy bei Patient/-innen mit bekannter Hypersensibilität gegenüber SG kontraindiziert ist, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise, dass bei Patient/-innen die SG erhalten, eine Prä-Infusionsbehandlung einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blocker oder Kortikosteroiden empfohlen wird, sind im Abschnitt 4.4 der Packungsbeilage enthalten. • Warnhinweise, dass Patient/-innen, die allergisch auf SG oder einen der Bestandteile des Arzneimittels reagieren, Trodelvy nicht erhalten sollten, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. • Warnhinweise für Patient/-innen bei Symptomen von Hypersensibilität dringend ärztliche Hilfe aufzusuchen sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Beschränkte ärztliche Verschreibung

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung**
Embryo-fötale Toxizität (wichtiges potenzielles Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation: • Eine Information, dass SN-38 in einem in-vitro Mikronukleus-Test in CHO-Zellen klastogen war, ist im Abschnitt 5.3 der Fachinformation enthalten. Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: • Warnhinweise und Information, dass Trodelvy aufgrund des Wirkmechanismus bei Verabreichung während der Schwangerschaft Teratogenizität und/oder Embryo-fötale Letalität verursachen kann, sind im Abschnitt 4.4 respektive 4.6 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise und Handlungsempfehlungen, eine mögliche Schwangerschaft von Frauen im gebärfähigen Alter vor der Anwendung zu überprüfen, sind im Abschnitt 4.4 respektive 4.6 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen im Falle einer Schwangerschaft sofort einen Arzt aufzusuchen, sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie sechs Monate nach der letzten Gabe zu verwenden, sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen für männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie drei Monate nach der letzten Gabe zu verwenden, sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. • Warnhinweise für Patientinnen, die im gebärfähigen Alter oder schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, vor der Gabe von Trodelvy mit ihrem Arzt oder Krankenpflegerin bzw. Krankenpfleger zu sprechen, da während der Schwangerschaft Trodelvy nicht angewendet werden sollte, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. • Warnhinweise für Frauen, effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie sechs Monate nach der letzten Gabe und für männliche Patienten mit weiblichen Partnern effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie drei Monate nach der letzten Gabe zu verwenden, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Beschränkte ärztliche Verschreibung
Anwendung bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung (fehlende Informationen)	Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation: • Informationen, dass die Exposition mit SG bei Patient/-innen mit milder Leberfunktionsstörung ähnlich ist, wie bei Patient/-innen mit einer normalen Leberfunktion, sind im Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthalten. • Informationen, dass die Exposition mit SG bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung unbekannt ist und dass die SN-38-Exposition aufgrund erniedrigter UGT1A1-Aktivität bei solchen Patient/-innen erhöht sein kann, sind im Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthalten.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen: • Handlungsempfehlungen, dass keine Dosismodifikation bei Patient/-innen mit milder Leberfunktionsstörung nötig ist, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen, dass die Sicherheit von Trodelvy bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht nachgewiesen wurde und dass die Anwendung von Trodelvy bei diesen Patient/-innen vermieden werden sollte, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. • Handlungsempfehlungen für Patient/-innen, vor der Gabe von Trodelvy mit ihrem Arzt oder Krankenpflegerin bzw. Krankenpfleger zu sprechen, falls sie Leberfunktionsstörungen haben, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten. Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Beschränkte ärztliche Verschreibung
Immunogenität (fehlende Informationen)	Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation: • Eine Information, dass aufgrund limitierter Datenbasis zur Immunogenität daraus keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Trodelvy gezogen werden können, ist im Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten. Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Beschränkte ärztliche Verschreibung
CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; SG: Sacituzumab Govitecan; UGT1A1: Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase 1A1	

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.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von SG benannten hinausgehen, bekannt.

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 für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation und dem EPAR und dem RMP zu SG entnommen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). Trodelvy® - CHMP assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005182/0000. 2021.
3. Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for TRODELVY (sacituzumab govitecan). 2021.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	**Bezeichnung der ärztlichen Leistung**	**Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)**	**Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)**
1	Intravasale Infusionstherapie Praxisklinische Betreuung	Erste Infusion: Die Infusion sollte über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden. Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollten über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden. Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). (S. 4, Abschnitt 4.2)	ja
2	Vollständiger Blutstatus	SG sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1.500/mm³ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1.000/mm³ liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß klinischer Indikation zu überwachen. (S. 4, Abschnitt 4.4)	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für SG (Trodelvy®) ist November 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

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

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

Es wurde die Version 2021/Q3 des EBM-Katalogs verwendet.

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. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2021.