

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben

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

Stand: 26.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	12
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	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom	16
Tabelle 3-2: Einteilung der Stadien des Mammakarzinoms nach UICC	17
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland (2).....	26
Tabelle 3-4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen insgesamt und für Frauen 50 – 69 Jahre, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018	28
Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2018	30
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2027.....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Rechenbeispiel zur Berechnung der Anzahl an Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv für die Jahre 2017 bis 2021	38
Tabelle 3-9: Berechnungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan.....	41
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Produktinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-19: Dosisreduktionsschema	72
Tabelle 3-20: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	72
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß RMP	81

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: HER2-Testalgorithmen für Immunhistochemie. Quelle: (3) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	19
Abbildung 3-2: HER2-Testalgorithmen für in-situ-Hybridisierung. Quelle: (3) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	20
Abbildung 3-3: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50), Datenbasis 2018. Quelle: (2)	27
Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018 (je 100.000 Personen). Quelle: (2)	28
Abbildung 3-5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM), Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2016 – 2018. Quelle: (2)	29
Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022. Quelle: (2) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	30
Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des epidemiologischen Modells zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan. Die Anzahl der Patient*innen wurde in jedem Rechenschritt aufgerundet (68).	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	antibody drug conjugate, Antikörper-Wirkstoff Konjugat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-PreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Transaminase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRCA1/ BRCA2	BReastCAncer 1/2
CAGR	compound annual growth rate, durchschnittliche jährliche Wachstumsrate
CEP17	chromosome enumeration probe 17
CHF	congestive heart failure, kongestive Herzinsuffizienz
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
ClCr	Kreatinin-Clearance
CYP3A	cytochrome P450 3A
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Dsfl.	Durchstechflasche
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
Engl.	Englisch
EPAR	European public assessment report
ER	Estrogenrezeptoren
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European union reference dates
e.V.	Eingetragener Verein
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HER2	human epidermal growth factor receptor 2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2
HR	Hormonrezeptor
ICD-10-GM	international statistical classification of diseases and related health problems, internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IHC	Immunhistochemie
ILD	interstitial lung disease, Interstitielle Lungenerkrankung
IQTiG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	international unit
i.v.	Intravenös
IVD	In-vitro-Diagnostik
KLR	Klinische Landesregisterstelle
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	marketing authorization holder, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MUGA	Multigated Acquisition
OATP1B	organic anion transporting polypeptide 1B
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PFS	Progressionsfreies Überleben
PgR	Progesteronrezeptoren
Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz.	Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
p.o.	Peroral
PSURs	periodic safety update reports, regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Abkürzung	Bedeutung
QualiKo	Geschäftsstelle Qualitätskonferenzen
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	summary of product characteristics, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
Tx mi	Tumor mit Mikrometastasen in den Lymphknoten
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß Lauer-Taxe
TNBC	triple negative breast cancer, triple-negatives Mammakarzinom
TNM	Tumor-Nodes-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	upper limit of normal, obere Normwert
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut
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.

Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu bestimmen:

- Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

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).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von T-DXd fanden am 7. Februar 2018 (2017-B-292/-293) und am 18. Juni 2020 (2020-B-077) Beratungsgespräche mit dem G-BA statt (1, 2). Dabei wurde vom G-BA folgende zVT bestimmt:

- Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

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.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben (3). Daiichi Sankyo stimmt in der Wahl der im vorliegenden Anwendungsgebiet heranzuziehenden zVT mit der vom G-BA in den Beratungsgesprächen bestimmten zVT überein.

Zu Kriterium 1

Gemäß der aktuellen Produktinformation ist die von Daiichi Sankyo als zVT genannte Therapieoption im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugelassen:

- T-DM1 wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder
 - eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
 - ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben (4).

Auch im Rahmen der Beratungen vom am 7. Februar 2018 (2017-B-292/-293) und am 18. Juni 2020 (2020-B-077) listete der G-BA T-DM1 als zugelassene Behandlungsoption im zu bewertenden Anwendungsgebiet auf (1, 2).

Zu Kriterium 2

Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen sind im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zu berücksichtigen (5-11). Auch der G-BA ging im Rahmen der Beratungen vom 18. Juni 2020 (2020-B-077) sowie vom 18. Juni 2021 (2020-B-078) davon aus, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht (2, 12).

Zu Kriterium 3

Für T-DM1 liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 19. Juni 2014 vor (13, 14).

Zu Kriterium 4

T-DM1 wurde laut vorliegender Evidenz bisher übereinstimmend als bevorzugte Therapie der Zweitlinie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms empfohlen (1, 2, 4, 5, 7-11, 15).

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 in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf den aktuell gültigen Produktinformationen (3, 4), den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA (1, 2) sowie den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen (5-11).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-292/-293, Datum des Gespräches: 07.02.2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-077, Datum des Gespräches: 18.06.2020.
3. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
4. European Medicines Agency. Kadcyła® EPAR Produktinformation, Stand: 14.02.2022.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (Kommission Mamma). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom. März 2021.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022.
7. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. September 2018;36(26):2736-40.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. Juni 2021.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Mammakarzinom der Frau, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Januar 2018.
10. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. October 2021;32(12):1475-95.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer, Version 3.2022. May 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-014, Datum des Gespräches: 25.03.2021.
13. 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 – Trastuzumab Emtansin, 19. Juni 2014.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Trastuzumab Emtansin, 19.06.2014.

15. 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). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623-49.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Allgemeiner Überblick und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse, die in Abhängigkeit des Brustgewebes, in dem sich die Krebszellen entwickelten, histologisch unterschieden wird. Am häufigsten tritt das duktales Karzinom auf, bei dem der Krebs von den Zellen der Milchgänge ausgeht, gefolgt vom lobulären Karzinom, ausgehend von den Zellen der Drüsenläppchen, und weiteren histologischen Subtypen (1). Das Risiko einer Frau, in ihrem Leben an Brustkrebs zu erkranken (ICD-10-GM C50), liegt in Deutschland bei 12,4 %, was im Umkehrschluss bedeutet, dass statistisch gesehen etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt. Damit stellt das Mammakarzinom bei Frauen mit 66.800 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2022 in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau dar (2, 3). Im Jahr 2019 starben in Deutschland 18.519 Frauen an Brustkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei 64 Jahren, wobei das Erkrankungsrisiko mit steigendem Alter zunimmt. Auch Männer können an Brustkrebs erkranken. Der Anteil an Männern an den registrierten Neuerkrankungsfällen ist mit 1 % jedoch vergleichsweise gering und das Lebenszeitrisiko eines Mannes an Brustkrebs zu erkranken liegt bei 0,1 % (2).

Das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Ein nicht-modifizierbarer Risikofaktor stellt die familiäre Vorbelastung dar. Hier spielt das Vorliegen bestimmter Mutationen in der Keimbahn, z. B. in den Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 (BR_{east}CA_ncer 1/2) oder den Genen PALB2 (Partner And Localizer of BRCA₂) und RAD51C, eine besondere Rolle, welche jeweils mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen (1). Weitere nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, steigendes Alter und dichtes Brustdrüsengewebe (2).

Zu den reproduktiven und hormonellen Risikofaktoren gehören eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine späte oder keine Schwangerschaft, Kinderlosigkeit, kein oder nur kurzes Stillen sowie die Verwendung von Hormonersatztherapien (1, 2, 4). Auch modifizierbare Lebensstilfaktoren, wie Übergewicht, hoher Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität,

Rauchen und Strahlenexposition der Brust im Kindes- und Jugendalter erhöhen das Risiko zur Ausbildung eines Mammakarzinoms (2).

Screening und Diagnostik

Im frühen Stadium verläuft das Mammakarzinom in den meisten Fällen asymptomatisch. Aus diesem Grund sind regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung ab einem bestimmten Risikoalter im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms bei Frauen von großer Wichtigkeit. Hierzu zählen die ärztlichen Tastuntersuchungen ab dem 30. Lebensjahr sowie zusätzlich das Mammografie-Screening für Frauen im Alter von 50-69 Jahren (1, 3). Bei Auffälligkeiten erfolgen weitere Untersuchungen zur Diagnosefindung, wie Sonografie, Mammografie, Magnetresonanztomografie oder Biopsien des Gewebes (3). Für Frauen, in deren Familie gehäuft Brustkrebs in jungem Alter vorkommt und bei denen eine genetische Veränderung im BRCA1- oder BRCA2-Gen nachgewiesen wurde, wird eine intensivere Früherkennung empfohlen (1, 3).

Klassifikation

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine sehr heterogene Erkrankung, deren klinische Ausprägung unter anderem von dem zugrunde liegenden biologischen Subtyp als auch von dem Stadium der Erkrankung abhängt. Entsprechend der Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) basierend auf der „Tumor- Nodes-Metastasis“ (TNM)-Klassifikation lässt sich die Erkrankung in verschiedene Stadien kategorisieren (3, 5).

Die TNM-Klassifikation erfolgt nach der Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Vorhandensein von örtlichen oder regionären Lymphknotenmetastasen (N) sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen (M) und ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Innerhalb der T-Komponente reichen die Klassifikationsausprägungen von TX bzw. T0, was einem nicht beurteilbaren bzw. nicht feststellbarem Primärtumor entspricht, bis hin zu T4, einem Primärtumor jeder möglichen Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/ oder Haut. Die weiteren Stadien der T-Komponente nehmen Bezug auf die Größe des Primärtumors. Innerhalb der N-Komponente reichen die Klassifikationsausprägungen entsprechend von NX bzw. N0, was einem nicht beurteilbaren bzw. nicht feststellbarem regionären Lymphknotenbefall entspricht, bis hin zu N3, einem Befall von mindestens 10 Lymphknoten in der Axilla und/ oder einem Befall infra- oder supraclavikulärer Lymphknoten. Die M-Komponente der TNM-Klassifikation unterteilt sich in die beiden Ausprägungen M0, welche einem fehlenden Anhaltspunkt für eine Fernmetastase entspricht, sowie M1, welche das Vorhandensein von Fernmetastasen beschreibt.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom

T - Primärtumor	
TX	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für einen Tumor

T - Primärtumor	
Tis	Carcinoma <i>in-situ</i>
T1 T1mi	Tumor ≤ 20 mm größter Durchmesser ≤ 1 mm
T2	Tumor > 20 mm bis ≤ 50 mm
T3	Tumor > 50 mm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/ oder Haut
N - regionäre Lymphknotenmetastasen	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Regionäre Lymphknoten sind nicht befallen
N1	1-3 Lymphknoten in der Axilla und/ oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region
N2	4-9 Lymphknoten in der Axilla
N3	≥ 10 Lymphknoten in der Axilla und/ oder Befall infra- oder supraclaviculärer Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen sind vorhanden
Quellen: (1, 3)	

Neben der TNM-Klassifikation zählt die auf der TNM-Klassifikation basierende Einteilung nach dem System der UICC weltweit zu den gängigsten Systemen zur Einstufung einer Krebserkrankung. Dabei werden in dem System der UICC aus der Kombination von qualitativen Angaben der T-, N- und M-Komponenten die UICC-Stadien von 0 bis IV abgeleitet wie in Tabelle 3-2 dargestellt. Das Stadium 0 ist dabei gleichbedeutend mit der am geringsten ausgeprägten Form einer malignen Tumorerkrankung, bei welcher der Primärtumor die Basalmembran bzw. das umliegende Bindegewebe noch nicht infiltriert hat und weiterhin keine Anzeichen für einen regionären Lymphknotenbefall oder eine Fernmetastasierung festgestellt werden können. Das Stadium IV beschreibt hingegen das am weitesten fortgeschrittene Stadium der Krebserkrankung, bei dem Fernmetastasen vorhanden sind bei zugleich variabler Ausprägung des Primärtumors und des regionären Lymphknotenbefalls.

Tabelle 3-2: Einteilung der Stadien des Mammakarzinoms nach UICC

Stadium	T-Stadium	N-Stadium^a	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inkl. T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi ^c	M0

Stadium	T-Stadium	N-Stadium ^a	M-Stadium
	T1 (inkl. T1mi)	N1mi ^c	M0
IIA	T0	N1 ^b	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1 ^b	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1
Quelle: (3) a: T2, T3 und T4 Tumore mit Mikrometastasen in den Lymphknoten (N1mi) werden für die Einteilung der Stadien als N1 kategorisiert. b: T0 und T1 Tumore mit Mikrometastasen in den Lymphknoten werden als Stadium IB klassifiziert. c: Mikrometastasen in Lymphknoten sind durch eine Größe von mindestens 0,2 mm (und/oder mehr als 200 Tumorzellen) bis zu 2 mm definiert.			

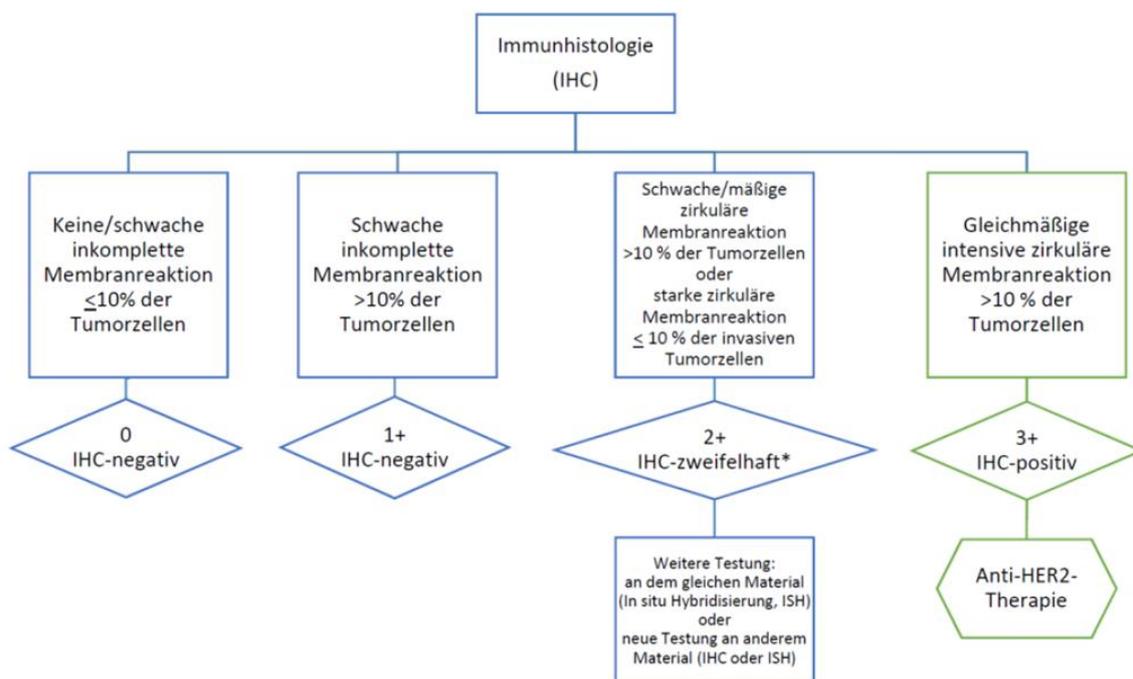
Biologische Subtypen als Prognose- und Risikofaktoren

Für den klinischen Verlauf eines Mammakarzinoms ist neben der Tumorgröße und dem Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen auch das Genexpressionsprofil des Tumors von besonderer Bedeutung. Durch eine histopathologische Gradierung des Tumorgewebes können die biologischen Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden und Aussagen über die Differenzierung der Tumorzellen getroffen werden (1, 3).

Auf der Basis von Genexpressionsprofilen können fünf biologisch distinkte, intrinsische Subtypen des Brustkrebs unterschieden werden: Luminal A, Luminal B Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negativ, Luminal B HER2-positiv, Basal-like und HER2-enriched (1, 3). Die Identifikation dieser molekularen Subtypen ist entscheidend für die Therapieauswahl und gilt als prädiktiv für die Krankheitsprognose. In der täglichen Praxis ist eine molekulargenetische Untersuchung des Tumors jeder einzelnen Patient*in zu aufwendig, so dass hier üblicherweise eine Klassifizierung des Tumors anhand immunohistochemischer Analysen des Hormonrezeptor-Status (HR-Status), des HER2-Status sowie der Tumorstadiumsrate, basierend auf der Expressionsrate des Proliferationsmarkers Ki67, vorgenommen wird. Ein positiver HR-Status ist durch die Expression von Östrogenrezeptoren (ER) und/ oder von Progesteronrezeptoren (PgR) charakterisiert. Ein HER2-positiver Status liegt bei Überexpression des HER2-Rezeptors vor. Wird keiner dieser drei Marker

nachgewiesen, so spricht man von einem triple-negativen Mammakarzinom (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) (1, 3, 6).

Der HER2-Status wird in der klinischen Routine mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmt. Anhand der Intensität der Färbung der HER2-Rezeptoren auf der Oberfläche der Tumorzellen und des Anteils angefärbter Zellen kann die Expression der HER2-Rezeptoren semiquantitativ in die Kategorien 0 bis 3+ eingeteilt werden (3). Neben dem Nachweis des HER2-Proteins gibt es eine ergänzende Methode bei unklarem IHC-Befund, die *in-situ*-Hybridisierung (Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung, FISH oder Chromogene-*in-situ*-Hybridisierung, CISH). Sie gilt als zuverlässige und eindeutige Methode zum Nachweis einer HER2-Genamplifikation mittels DNS-Sonden, ist jedoch zeitaufwendiger, teurer und erfordert spezialisiertes Personal (7). Der HER2-Status wird als „positiv“ klassifiziert, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein IHC-Score von 2+ mit gleichzeitig positivem FISH/CISH-Test vorliegt (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2). Eine gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen bildet einen IHC-Score von 3+ und somit einen positiven HER2-Status und ist damit Voraussetzung für eine anti-HER2 gerichtete Therapie (Abbildung 3-1) (3, 8, 9).



* Selten können drüsenbildende oder mikropapilläre Mammakarzinome eine inkomplette, aber starke Membranreaktion zeigen (basolateral oder U-förmig), die eventuell mit einer HER2-Genamplifikation einhergeht. Diese Fälle sollten ebenfalls dem IHC-Score 2+ zugeordnet und mit ISH überprüft werden.

Abbildung 3-1: HER2-Testalgorithmen für Immunhistochemie. Quelle: (3) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ist der HER2-Status nicht eindeutig nach IHC einzuteilen (IHC 2+) muss im weiterführenden FISH- bzw. CISH-Test der HER2/Chromosome Enumeration Probe 17 (CEP17)-Quotient $\geq 2,0$ sein oder der HER2/CEP17-Quotient < 2 bleiben bei gleichzeitigem Vorliegen einer mittleren Signalzahl pro Zelle $\geq 6,0$ um einen positiven HER2-Status zu klassifizieren (Abbildung 3-2). Als HER2-negativ werden Proben mit IHC 0, 1+ sowie 2+/ ISH-negativ klassifiziert. Insgesamt muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung mittels IHC oder FISH/CISH durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen gewährleistet werden (3, 8, 9).

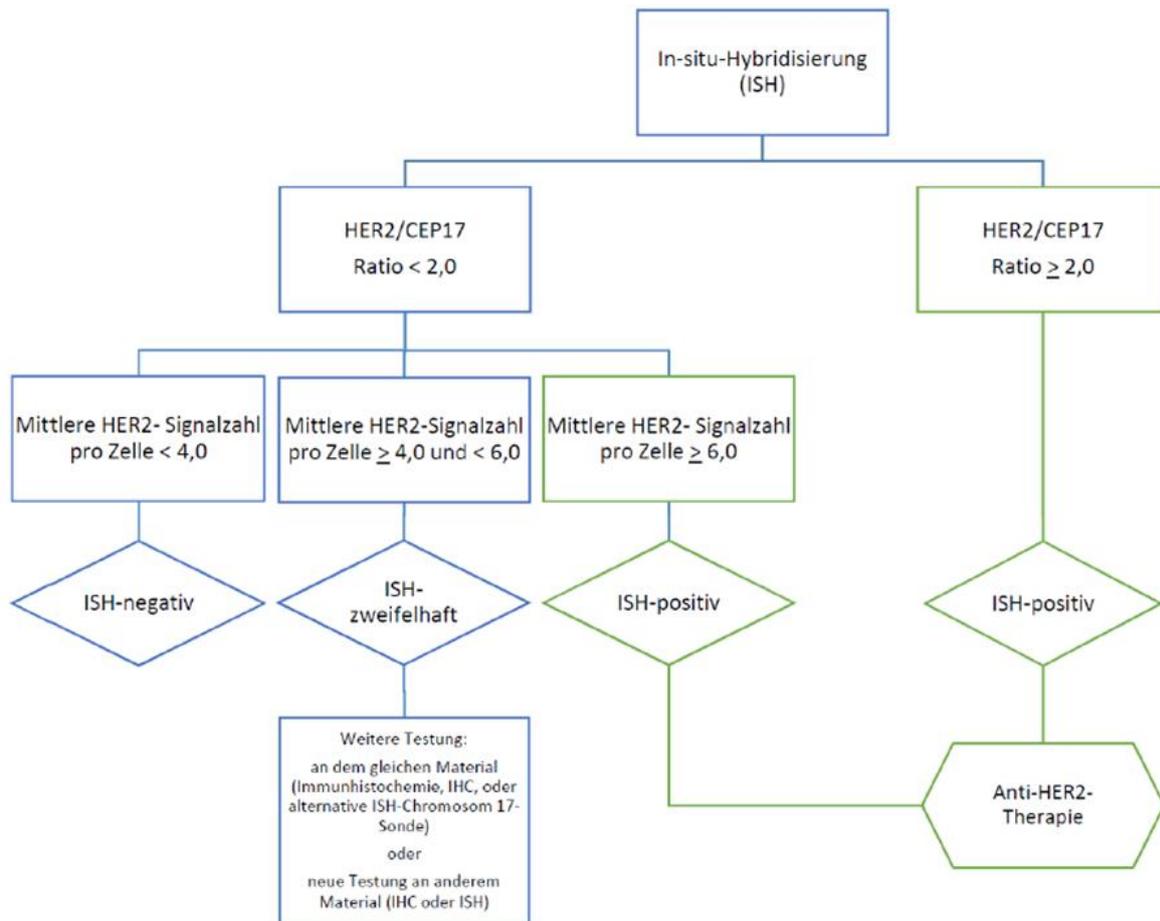


Abbildung 3-2: HER2-Testalgorithmen für in-situ-Hybridisierung. Quelle: (3) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Etwa 20 % bis 26 % aller Mammakarzinome werden als HER2-positiv klassifiziert und sind durch einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf charakterisiert (1, 9-12). HER2-positive Tumore sind durch eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein gesteigertes Risiko für eine systemische Metastasierung gekennzeichnet, was in einem prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf resultiert (9-11). Die Erfassung des HER2-Status ist leitend für weitere Therapieentscheidungen, da für das HER2-positive Mammakarzinom die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie besteht (9). Diese hat

sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Eine gegen HER2 gerichtete Therapie führt beim HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (13-16).

Klinisches Bild und Prognose

Die klinische Ausprägung des Mammakarzinoms umfasst zunächst überwiegend lokale Symptome der Brust, wie tastbare Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors einschließlich der sogenannten Orangenhaut, Hauteinziehungen, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust, tastbar vergrößerte Lymphknoten oder Sekretion/Blutung aus der Mamille. Im fortgeschrittenen metastasierten Stadium zählen zu der gängigen Symptomatik Schmerzen, Fatigue, Taubheit und Kribbeln in Händen und Füßen, Anschwellen der Arme und Beine, Übelkeit, Hitzewallungen, Schlafstörungen sowie Aufmerksamkeits-, Denk- und Gedächtnisstörungen. Weiterhin kann es zu einer Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen. Die Diagnose eines Mammakarzinoms stellt eine schwere psychische Belastung dar. Diese äußert sich in Symptomen einer Depression, wie Angst, Sorgen, Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychischem Dysstress. Ein Lokalrezidiv tritt nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung bei etwa 5-10 % der Patient*innen innerhalb von zehn Jahren auf, wobei zu 90 % die Brust betroffen ist und seltener die Thoraxwand oder Axilla. Somit kommt es in dem beschriebenen Zeitraum bei bis zu 9 % der Patient*innen nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung zu einer Wiederkehr eines Tumors in der Brust selbst, wodurch auch die beschriebenen lokalen Symptome der Brust erneut auftreten können (17-23).

Fernmetastasen treten bei etwa 20 % der Patient*innen mit Mammakarzinom auf und können fast alle Körperregionen betreffen. Besonders häufig treten Fernmetastasen in Skelett, Leber und Lunge auf. Symptome aufgrund von Metastasen sind Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung sowie Dyspnoe und Husten bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung. Außerdem tritt bei Lymphknotenmetastasen der Axilla eine Schwellung des Arms durch Lymphödem auf (1). Zudem ist das Mammakarzinom die zweithäufigste Ursache von Hirnmetastasen (3).

Die Prognose für Brustkrebspatient*innen hängt maßgeblich von der Tumorbiologie, wie z.B. einer Überexpression spezifischer Proteine ab (3). Wie bereits oben erwähnt, ist eine Überexpression des HER2-Rezeptors auf den Tumorzellen mit einem aggressiven Krankheitsverlauf, einer häufigen Metastasierung und einer insgesamt schlechten Krankheitsprognose assoziiert (24-26). Zudem verschlechtert sich die Prognose der Patient*innen je höher die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien ist (12, 27).

Therapieziele und derzeitige Behandlungsstandards

Beim frühen, lokal begrenzten Mammakarzinom ist der Therapieanspruch kurativ und die krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 90 % und 100 % (1). Lokal fortgeschrittene Karzinome umfassen u.a. das UICC-Stadium IIIB mit einem multimodalen, kurativen Therapieanspruch bei primär inoperablen Tumoren (3, 28). Patient*innen mit

inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), können somit durch die UICC-Stadien IIIc und IV charakterisiert werden (1, 29-31). In diesen fortgeschrittenen Stadien ist jedoch eine dauerhafte Heilung der Erkrankung in der Regel nicht mehr oder nur noch in Einzelfällen möglich. Die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität, die Stabilisierung der Erkrankung durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowie die Linderung von tumorbedingten Beschwerden bei möglichst symptomfreier Verlängerung der Lebenszeit sind von höchster Relevanz für die Patient*innen und stellen die primären Therapieziele dar (1, 29-34).

Für Patient*innen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom stehen verschiedene, gegen HER2 gerichtete Therapien zur Verfügung, welche in nationalen und internationalen Leitlinien im Rahmen der (neo-) adjuvanten, post-neoadjuvanten, Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie empfohlen werden (1, 3, 8, 35-38). Hierzu zählt zum Beispiel der monoklonale anti-HER2-Antikörper Trastuzumab, welcher je nach Anwendungsgebiet als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie bzw. einem Aromatasehemmer eingesetzt wird (1, 39). Die Kombination von Trastuzumab mit dem HER2-Dimerisierungs-Inhibitor Pertuzumab (duale Rezeptor-Blockade) und einer Chemotherapie führt gegenüber der Monotherapie mit Trastuzumab zu einer Verbesserung der Wirksamkeit und gilt für Patient*innen, die für Chemotherapie geeignet sind, als Therapie der Wahl in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms (1).

Als Erweiterung dieses Therapiekonzepts wurde im Jahr 2013 das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate, ADC) Trastuzumab Emtansin (T-DM1) in der EU zugelassen, bei dem Trastuzumab mit dem Zytostatikum Emtansin als Wirkstoff verbunden (engl. payload) ist (40). T-DM1 wurde laut vorliegender Evidenz bisher übereinstimmend als bevorzugte Therapie der Zweitlinie empfohlen (1, 3, 8, 35-38). Laut der Aktualisierung der Therapiealgorithmen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. im Jahr 2022 soll T-DM1 im Zuge der Verfügbarkeit von T-DXd jedoch künftig ausschließlich als Behandlungsoption des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms in der Drittlinientherapie eingesetzt werden. Dabei tritt bereits jetzt das zu bewertende Arzneimittel T-DXd an die Stelle der zuvor in der zweiten Therapielinie empfohlenen Behandlung mit T-DM1 (8, 38, 41). Es ist zu erwarten, dass in naher Zukunft auch Aktualisierungen anderer Leitlinien veröffentlicht werden, in denen T-DXd eine zentrale Rolle in der Therapie der Zweitlinie einnehmen wird.

Neue anti-HER2-Therapien wie Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin sowie T-DXd zeigen zudem eine intrakranielle Wirksamkeit und werden mittlerweile in der Versorgungsrealität empfohlen (8, 42-44). Diese Empfehlung hat bereits Einzug in die aktualisierte Leitlinie der AGO aus dem Jahr 2022 erhalten, in der ebenfalls Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin sowie T-DXd als wirksame systemische Therapien von aktiven und stabilen Hirnmetastasen bei HER2-positiver Grunderkrankung genannt werden (41).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Somit handelt es sich um Patient*innen mit ungünstigem Risikoprofil im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, denen häufig nur noch limitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (45).

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.

Insgesamt haben sich durch die Entwicklung zielgerichteter Therapien die Behandlungsergebnisse für Patient*innen verbessert und das Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms erweitert. HER2-positiver, metastasierter Brustkrebs ist jedoch nach wie vor eine unheilbare Erkrankung (46, 47), welche in allen Therapielinien eine palliative Situation für die Patient*innen darstellt. Insbesondere ab der zweiten Therapielinie ist das Überleben stark limitiert. In der internationalen Zusammenschau beträgt die mediane Überlebenszeit mit der derzeit empfohlenen Zweitlinientherapie T-DM1 etwa 30 Monate (48) und mit den für die dritte Linie zur Verfügung stehenden gegen HER2 gerichteten Behandlungsoptionen lediglich 16 bis 23 Monate (49-51). Der existierende hohe therapeutische Bedarf wird auch anhand von Daten aus deutschen Registern deutlich. Im OPAL-Register zeigt sich für Patient*innen in der zweiten Therapielinie des HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms ein medianes Gesamtüberleben von 38,9 Monaten. In der dritten Therapielinie verschlechtert sich das mediane Gesamtüberleben deutlich auf lediglich 16,6 Monate (52). Diese Umstände verdeutlichen die schlechte Prognose sowie den ungedeckten therapeutischen Bedarf für Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

Auch Daten zum medianen progressionsfreien Überleben (PFS) unterstreichen den extrem hohen therapeutischen Bedarf ab der zweiten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebses. Das mediane PFS in klinischen Studien mit der derzeit empfohlenen Zweitlinientherapie T-DM1 liegt bei 9,6 Monaten (53), während ab der dritten Therapielinie nur noch ein medianes PFS von 3,9 bis 7,8 Monaten berichtet wird (49, 50, 54, 55). Auch eine Sonderauswertung der Daten des deutschen OPAL-Registers stützt ein kurzes PFS in der Zweitlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs. Hier lag das mediane PFS in der Zweitlinie bei 6,2 Monaten, während die Patient*innen in der folgenden dritten Therapielinie im Median nur noch 5,1 Monate progressionsfrei blieben (52).

Ein Teil der Patient*innen, die initial auf eine gegen HER2 gerichtete Therapie angesprochen haben, entwickelt eine Therapieresistenz, welche die klinische Aktivität eines ADC wie T-DM1 limitiert und folglich die Ansprechrate sowie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patient*innen weiter reduziert (56, 57). Die Ursachen hierfür sind heterogen und beruhen auf verschiedenen Mechanismen. So kann eine Vortherapie mit Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab (duale Rezeptor-Blockade) aufgrund der direkten negativen Selektion HER2-exprimierender Zellen zu einer Abnahme des HER2 auf der Membranoberfläche und daher zur Entwicklung heterogener Expressionsmuster führen (56). Die Wirkung einer weiteren gegen HER2 gerichteten Behandlung nimmt dadurch nach einer bereits erfolgten anti-HER2-Therapie ab oder versagt vollständig. Für die Überwindung solcher Resistenzen bedarf es eines zielgerichteten, effektiven therapeutischen Ansatzes und eines ADC der zweiten Generation wie Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Trastuzumab-Deruxtecan

Mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) steht ein ADC der zweiten Generation, d.h. eine neu entwickelte, zielgerichtete therapeutische Option für Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs zur Verfügung. Anhand der Studie DESTINY-Breast03 konnte die überlegene klinische Wirksamkeit von T-DXd gezeigt werden. Sie ist durch die besonderen molekularen Eigenschaften des neuartigen Wirkmechanismus bedingt, welcher im Abschnitt 2.1.2 des Modul 2 ausführlich geschildert ist. Neben dem alternativen Angriffspunkt zur Bekämpfung der Tumorzellen durch Inhibition der Topoisomerase I ist das hohe Potenzial der Resistenzüberwindung von T-DXd basierend auf dem so genannten Bystander-Effekt von zentraler Bedeutung, da die Payload dadurch unabhängig von der HER2-Expression sowohl in den Zellkern der Zielzelle als auch durch ihre Membrangängigkeit in benachbarte Tumorzellen eindringen kann. Dadurch kann Patient*innen, die trotz vorangegangener gegen HER2 gerichteter Therapien eine Krankheitsprogression erleiden, eine wirksame Behandlung der Erkrankung ermöglicht werden.

Trastuzumab-Deruxtecan bietet als intravenöse Monotherapie mit einem einfachen Therapieschema für Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs eine Therapieoption mit

- einem guten und andauernden Ansprechen,
- bei deutlich verlängerter progressionsfreier Zeit und
- beträchtlicher Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Die molekularen Eigenschaften von Trastuzumab-Deruxtecan wurden passgenau konzipiert, um potenzielle Resistenzmechanismen zu überwinden und somit durch seine innovative Wirkungsweise eine hohe Ansprechrate sowie Ansprechdauer zu gewährleisten. Die zielgerichtete Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan stellt daher auch bei Vorliegen einer Resistenz gegenüber Trastuzumab eine neue und effektive Therapieoption für Patient*innen mit inoperablem oder HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom dar. T-DXd schafft eine Zukunftsperspektive für dieses Patientenkollektiv. Der hohe therapeutische Bedarf und die

Deckung dieses Bedarfes durch T-DXd spiegelt sich auch in der raschen Aufnahme von T-DXd als neue, T-DM1-ersetzende Zweitlinientherapie in den aktualisierten Therapiealgorithmus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V aus dem Jahr 2022 wider, wobei die gute Wirksamkeit von T-DXd in der Zweitlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs auch bereits in der aktuellsten Version der ESMO-Leitlinie für Diagnose, Kategorisierung und Behandlung des metastasierenden Brustkrebs aus dem Jahr 2021 aufgegriffen wurde (8, 35, 38, 41).

Wie in Modul 4 im Rahmen der Subgruppenanalyse dargestellt, ist Trastuzumab-Deruxtecán bei Patient*innen mit und ohne Hirnmetastasen gleich wirksam. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Patient*innen der Studie DESTINY-Breast01 gemacht (58). Dass dies auch auf eine intrakranielle Wirksamkeit zurückgeführt werden kann, wird u.a. von den Investigator Initiated Trials TUXEDO-1 und DEBBRAH nahegelegt (59-62).

Zusammenfassend wird das zu bewertende Arzneimittel Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd, Enhertu®) den Versorgungsstandard von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, maßgeblich verbessern. Dabei ist T-DXd auch bei Patient*innen mit Hirnmetastasen wirksam.

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.

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse, welche nach der ICD-10-GM durch den Code C50 (Bösartige Neubildung der Brustdrüse) abgebildet wird. Auf Basis des aktuellen Berichts des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland wird deutlich, dass das Mammakarzinom bei Frauen mit 69.900 Neuerkrankungen im Jahr 2018 (66.800 prognostizierte Neuerkrankungen im Jahr 2022) die mit Abstand häufigste Krebserkrankung darstellt (2, 3). Mit 720 Neuerkrankungen im Jahr 2018 (770 prognostizierte Neuerkrankungen im Jahr 2022) sind Männer wesentlich seltener von Brustkrebs betroffen. Dies zeigt sich auch deutlich bei der 5-Jahres-Prävalenz, die für Frauen in den Jahren 2017 bis 2018 bei 304.100 Fällen lag. Im Gegensatz dazu betrug die 5-Jahres-Prävalenz bei Männern

2.800 Fälle (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland (2)

Inzidenz und Mortalität				
	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	69.390	690	69.900	720
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	165,7	1,7	166,4	1,8
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	111,7	1,1	112,6	1,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	65	72	64	71
Sterbefälle	18.401	192	18.591	195
Rohe Sterberate ^a	43,9	0,5	44,3	0,5
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,9	0,3	22,8	0,3
Prävalenz und Überlebensraten				
			Frauen	Männer
5-Jahres-Prävalenz ^d			304.100	2.800
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2017-2018) ^e			79 (77-81)	68
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2017-2018) ^e			88 (86-89)	84
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: zum 31.12.2018 e: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Quelle: (2)				

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für Mammakarzinom insgesamt wird vom RKI basierend auf den Daten aus den Jahren 2017-2018 auf 79 % (Frauen) bzw. 68 % (Männer) geschätzt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, in die das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung eingeht, ist mit 88 % (Frauen) und 84 % (Männer) etwas höher (Tabelle 3-3). Die Analyse des prozentualen Anteils an tumorbedingten Sterbefällen der häufigsten Tumorlokalisationen für das Jahr 2018 zeigt zudem, dass das Mammakarzinom mit 17,7 % die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland bei Frauen ist (2).

		Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
Frauen im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals		in den nächsten 10 Jahren	jemals				
35 Jahren	1,0 % (1 von 100)	12,2 %	(1 von 8)	0,1 %	(1 von 980)	3,5 %	(1 von 28)		
45 Jahren	2,2 % (1 von 46)	11,4 %	(1 von 9)	0,3 %	(1 von 400)	3,4 %	(1 von 29)		
55 Jahren	2,6 % (1 von 38)	9,7 %	(1 von 10)	0,5 %	(1 von 220)	3,2 %	(1 von 31)		
65 Jahren	3,3 % (1 von 31)	7,6 %	(1 von 13)	0,8 %	(1 von 130)	2,9 %	(1 von 34)		
75 Jahren	3,4 % (1 von 30)	5,1 %	(1 von 20)	1,3 %	(1 von 78)	2,5 %	(1 von 41)		
Lebenszeiterisiko		12,4 %	(1 von 8)			3,5 %	(1 von 29)		
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals		in den nächsten 10 Jahren	jemals				
35 Jahren	< 0,1 % (1 von 24.400)	0,1 %	(1 von 730)	< 0,1 %	(1 von 93.600)	< 0,1 %	(1 von 2.500)		
45 Jahren	< 0,1 % (1 von 10.100)	0,1 %	(1 von 740)	< 0,1 %	(1 von 93.400)	< 0,1 %	(1 von 2.600)		
55 Jahren	< 0,1 % (1 von 4.200)	0,1 %	(1 von 770)	< 0,1 %	(1 von 23.200)	< 0,1 %	(1 von 2.600)		
65 Jahren	< 0,1 % (1 von 2.300)	0,1 %	(1 von 860)	< 0,1 %	(1 von 9.100)	< 0,1 %	(1 von 2.600)		
75 Jahren	< 0,1 % (1 von 1.700)	0,1 %	(1 von 1.100)	< 0,1 %	(1 von 4.800)	< 0,1 %	(1 von 2.900)		
Lebenszeiterisiko		0,1 %	(1 von 740)			< 0,1 %	(1 von 2.600)		

Abbildung 3-3: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50), Datenbasis 2018. Quelle: (2)

Das Erkrankungs- und Sterberisiko für Frauen und Männer ist nach Altersgruppen für das Jahr 2018 in Abbildung 3-3 dargestellt. Das Risiko einer Frau in ihrem Leben an Brustkrebs zu erkranken, liegt in Deutschland bei 12,4 %, was im Umkehrschluss bedeutet, dass statistisch gesehen etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt (Abbildung 3-3). Bei Diagnosestellung sind etwa 30 % der betroffenen Frauen jünger als 55 Jahre (Abbildung 3-4). Im Alter von 35 Jahren haben Frauen ein Erkrankungsrisiko von 12,2 % (Abbildung 3-3). Auch wenn das Erkrankungsrisiko mit steigendem Alter abnimmt, besteht für Frauen im Alter von 75 Jahren immer noch ein Risiko von 5,1 %, an Brustkrebs zu erkranken (Abbildung 3-3). Mit einem Anteil an Neuerkrankungsfällen von 1,1 % im Jahr 2018 (prognostizierter Anteil von 1,1 % im Jahr 2022) und einem Erkrankungsrisiko von 0,1 % tritt das Mammakarzinom beim Mann nur selten auf (Tabelle 3-3, Abbildung 3-3) (2).

Abbildung 3.17.2
 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017–2018
 je 100.000

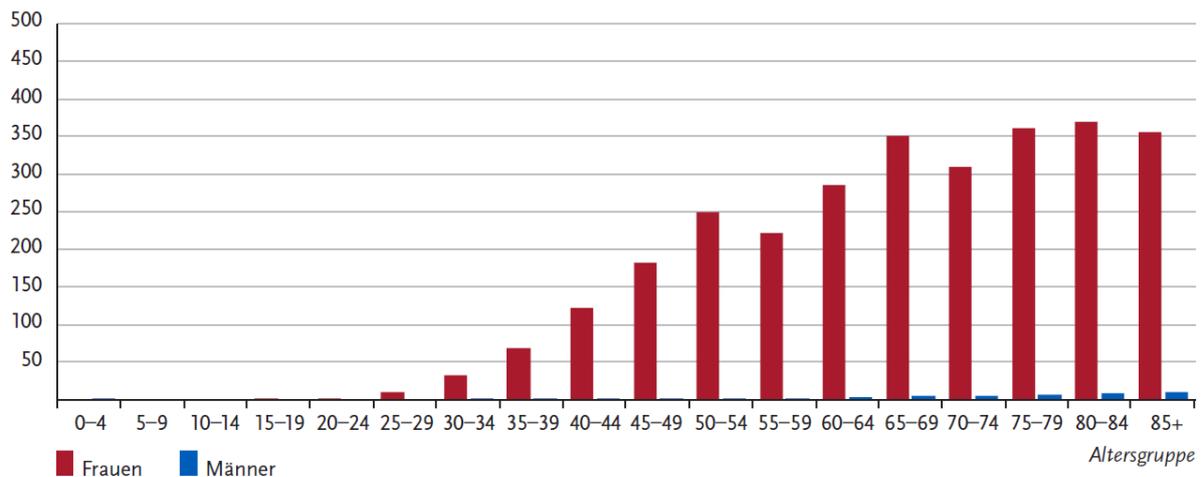


Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018 (je 100.000 Personen). Quelle: (2)

Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 7 % der Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium bereits eine metastasierte Erkrankung entsprechend UICC-Stadium IV vor. Außerdem werden 11 % bis 12 % der Patientinnen im UICC-Stadium III diagnostiziert (2).

Tabelle 3-4: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen insgesamt und für Frauen 50 – 69 Jahre, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018

UICC-Stadium	nach 7. Auflage TNM		nach 8. Auflage TNM	
	Frauen insgesamt	Frauen 50 – 69 Jahre	Frauen insgesamt	Frauen 50 – 69 Jahre
I	41 %	51 %	41 %	51 %
II	40 %	35 %	40 %	36 %
III	12 %	8 %	11 %	8 %
IV	7 %	6 %	7 %	6 %

TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control.
 Quelle: (2)

Das relative 5-Jahres-Überleben nimmt mit steigendem UICC-Stadium ab. Insbesondere das UICC-Stadium IV, in dem Metastasen vorliegen, ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 31 % mit einer besonders schlechten Prognose verbunden (Abbildung 3-5) (2).

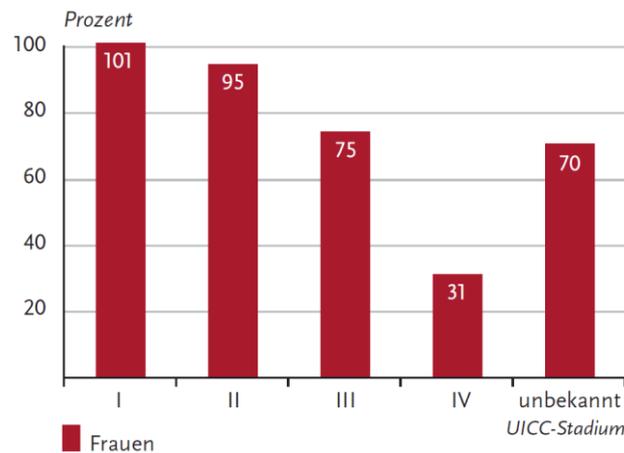


Abbildung 3-5: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM), Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2016 – 2018. Quelle: (2)

Etwa 20 % bis 26 % aller Mammakarzinome werden als HER2-positiv klassifiziert und sind durch einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf charakterisiert (1, 9-12). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom liegt bei etwa 29,5 % (31). Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, welche den Stadien IIIA (T0-T3, N1-2, M0) und IIIB (T4, N0-2, M0) entsprechen und primär aber inoperabel sind, erhalten zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie (3, 28). Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), können somit durch die UICC-Stadien IIIC und IV charakterisiert werden (1, 29-31).

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.

Anhand der Angaben des aktuellen RKI-Berichts ist ersichtlich, dass die Anzahl an Brustkrebsneuerkrankungen von 1999 bis 2009 zugenommen hat (Abbildung 3-6). Der stärkere Anstieg der Brustkrebsinzidenz zwischen den Jahren 2005 bis 2009 ist auf das in Deutschland seit 2005 angebotene Mammografie-Screening-Programm zurückzuführen. Seit 2009 ist die Erkrankungsrate daher auch unter Berücksichtigung der Prognose des RKI für die Jahre 2019 bis 2022 leicht rückläufig (2). Im Hinblick auf die Sterberate zeigt sich seit dem Jahr 1999 eine rückläufige Tendenz, welche ebenfalls auf verbesserte diagnostische Maßnahmen sowie auf das Vorhandensein neuer, effektiverer Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen ist.

je 100.000 (alter Europastandard)

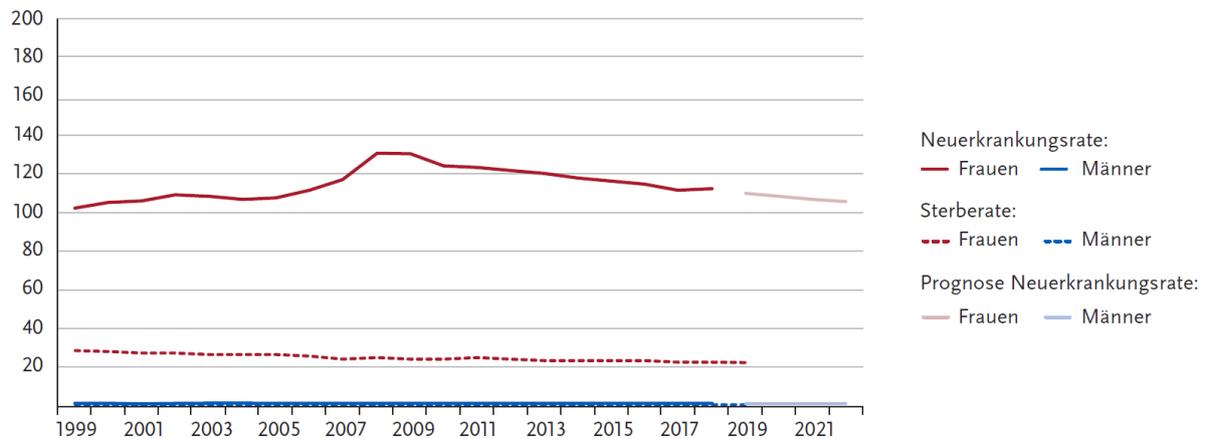


Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022. Quelle: (2) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz des Mammakarzinoms für die kommenden fünf Jahre werden die Daten des ZfKD herangezogen, die über Datenbankabfragen beim ZfKD öffentlich zugänglich sind (63-66). Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen und rohen Raten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der letzten 15 verfügbaren Jahre (2007 bis 2018) sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2007	Frauen	68.772	163,8	279.094	665,4
	Männer	645	1,6	2.215	5,5
2008	Frauen	76.064	181,6	293.899	702,8
	Männer	581	1,4	2.236	5,6
2009	Frauen	76.222	182,6	309.260	741,7
	Männer	648	1,6	2.320	5,8
2010	Frauen	73.154	175,6	319.213	766,6
	Männer	658	1,6	2.412	6,0
2011	Frauen	72.444	176,3	325.516	781,8
	Männer	631	1,6	2.490	6,2
2012	Frauen	72.345	175,9	328.619	798,7
	Männer	737	1,9	2.601	6,6

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2013	Frauen	71.881	174,6	323.983	786,2
	Männer	773	2,0	2.800	7,1
2014	Frauen	71.024	172,0	317.976	768,8
	Männer	708	1,8	2.839	7,1
2015	Frauen	70.701	170,3	314.546	755,0
	Männer	696	1,7	2.784	6,9
2016	Frauen	70.125	168,0	311.231	744,1
	Männer	727	1,8	2.859	7,0
2017	Frauen	69.389	165,7	307.158	732,2
	Männer	694	1,7	2.766	6,8
2018	Frauen	69.897	166,4	304.087	723,1
	Männer	720	1,8	2.774	6,8
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD (63-66)					

Basierend auf den Angaben zur Inzidenz und Prävalenz aus den Datenbankabfragen beim ZfKD lassen sich die die Fallzahlen fortschreiben. Zur Fortschreibung der Werte wird die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (CAGR, Compound Annual Growth Rate) nach folgender Formel ermittelt:

$$CAGR = \left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\left(\frac{1}{\text{Anzahl Jahre}} \right)} - 1$$

Um die CAGR für die Fallzahlen der Inzidenz zu berechnen, wird als Endwert die für das Jahr 2022 die vom RKI prognostizierte Fallzahl der Inzidenz von 67.570 (Frauen: 66.800; Männer: 770) herangezogen (2). Als Startwert wird der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2018 zugrunde gelegt (Gesamt: 70.617; Frauen: 69.897; Männer: 720) (63, 64). Für den Zeitraum 2018 bis 2022 ergibt sich hieraus eine CAGR von -1,10 %, die die bisherige rückläufige Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2019 bis 2021 imputieren und basierend auf der prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2022 für die kommenden fünf Jahre fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Inzidenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR jeweils auf den Vorjahreswert angewendet.

Für die 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI keine Prognose abgegeben (2). Um die CAGR für die Fallzahlen der Prävalenz zu berechnen, wird als Endwert daher der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2018 herangezogen (306.861 Brustkrebsneuerkrankungen). Als Startwert wird die Fallzahl der 5-Jahres-Prävalenz für das

Jahr 2014 zugrunde gelegt (320.815 Brustkrebsneuerkrankungen) (67), um die Entwicklung in den letzten fünf verfügbaren Jahren abzubilden. Für den Zeitraum 2014 bis 2018 ergibt sich hieraus eine CAGR von -1,11 %, die die bisherige rückläufige Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Prävalenz für die Jahre 2019 bis 2027 fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Prävalenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR jeweils auf den Vorjahreswert angewendet.

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2027

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) ^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) ^b
2019	69.843	303.469
2020	69.078	300.114
2021	68.321	296.796
2022	67.570 ^c	293.515
2023	66.830	290.270
2024	66.098	287.061
2025	65.374	283.888
2026	64.658	280.750
2027	63.949	277.647

a: Die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von -1,10 %. Zur Berechnung der Fallzahlen wurde die Anzahl der Patient*innen in jedem Rechenschritt aufgerundet.

b: Die Berechnung der Fallzahlen der Prävalenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von -1,11 %. Zur Berechnung der Fallzahlen wurde die Anzahl der Patient*innen in jedem Rechenschritt aufgerundet.

c: Die prognostizierte Fallzahl der Inzidenz für das Jahr 2022 sind der Publikation Krebs in Deutschland des RKI entnommen (2).

CAGR: Compound Annual Growth Rate; RKI: Robert Koch-Institut.

Quelle: Eigene Berechnungen (68) basierend auf (63-66)

Die anhand der CAGR ermittelten Fallzahlen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019 bis 2027 sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Darin zeigt sich auch für die kommenden 5 Jahre ein leichter Rückgang der Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs, welcher auch im vorliegenden Anwendungsgebiet erwartet wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®)	3.826 – 4.251	3.371 – 3.746
Quelle: Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Zahl der Patient*innen in der Zielpopulation (68)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Zahl der Patient*innen im Anwendungsgebiet

Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben (69). Für die Ableitung der Zahl an Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine direkten Zahlen vor, sodass ein epidemiologisches Modell basierend auf der Inzidenz von Brustkrebs und Zahlen zur Krankheitsprogression entwickelt wurde (68). Hierfür wurden alle Patientengruppen berücksichtigt, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen.

Das epidemiologische Modell beinhaltet folgende Berechnungsschritte (Abbildung 3-7):

- 1) Bestimmung der Anzahl inzidenter Patient*innen mit Brustkrebs;
- 2) Berechnung der Anzahl inzidenter Patient*innen, die für eine Erstlinientherapie im metastasierten Setting infrage kommen:
 - a. Bestimmung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen mit Brustkrebs im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV),
 - b. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs (UICC-Stadium IIIC),
 - c. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen in früheren Stadien (UICC-Stadien 0 bis IIIC), die im Krankheitsverlauf ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden;
 - d. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen in früheren Stadien (UICC-Stadien 0 bis IIIC), die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen erleiden,
- 3) Berechnung des Anteils an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs;
- 4) Berechnung der Anzahl an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen.

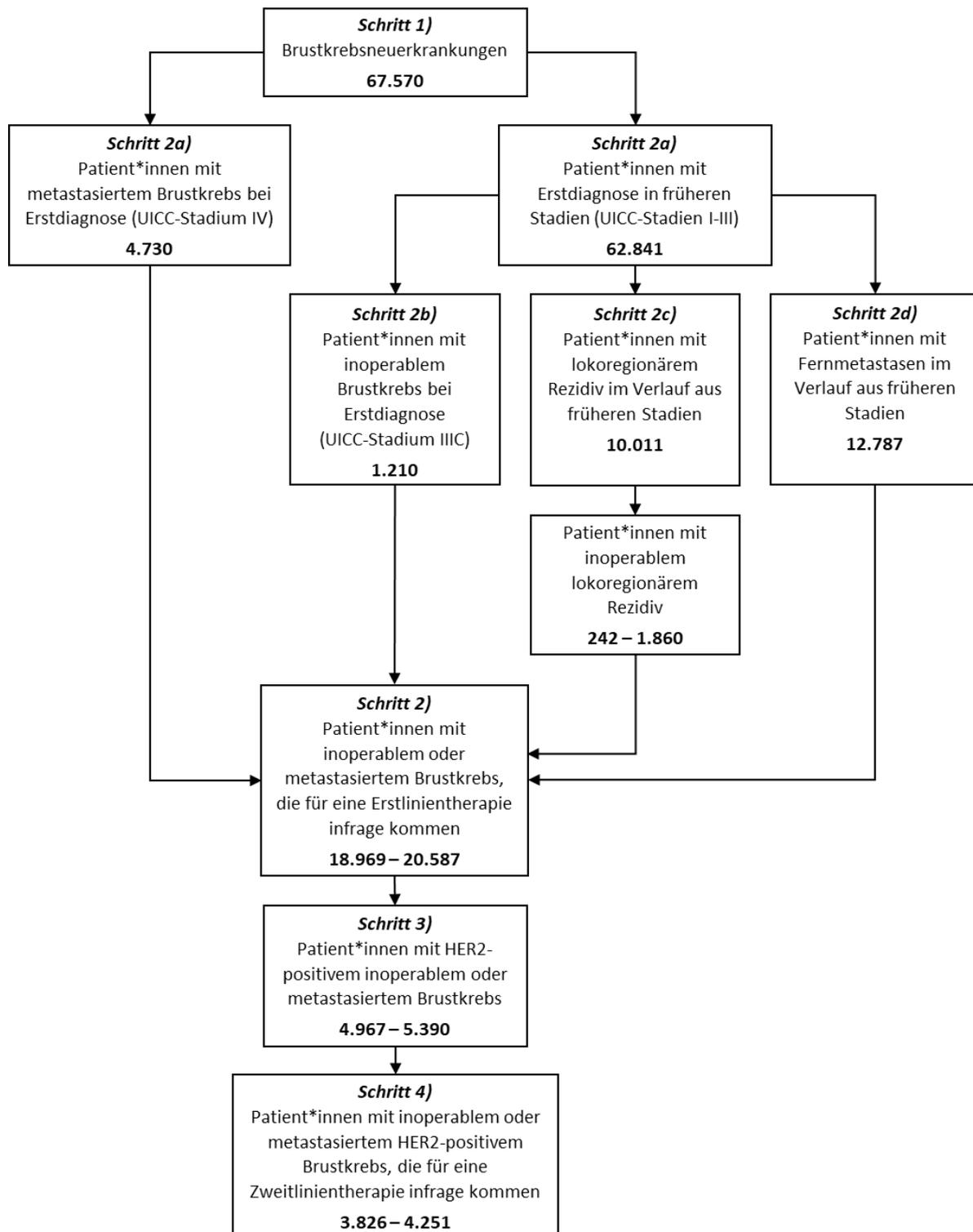


Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des epidemiologischen Modells zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan. Die Anzahl der Patient*innen wurde in jedem Rechenschritt aufgerundet (68).

Dabei wurden folgende Vereinfachungen für das Modell vorgenommen:

- Für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan kommen sowohl Frauen als auch Männer infrage. Da der Anteil der Männer unter allen Brustkrebsneuerkrankungen mit 1,1 % sehr gering ist, wurden Angaben zur Inzidenz und Prävalenz bei Männern nicht gesondert betrachtet.
- Das Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan umfasst nur erwachsene Patient*innen. Der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit einem Mammakarzinom ist mit weniger als 0,1 % vernachlässigbar, sodass Kinder und Jugendlichen nicht gesondert herausgerechnet wurden (70).
- Gemäß S3-Leitlinie gehört die Bestimmung des HER2-Status zur Routinediagnostik beim invasiven Mammakarzinom (3). In Deutschland wird bereits seit Beginn der 2010er Jahre bei nahezu allen Patient*innen der HER2-Status analysiert (71). Dies ist sowohl Bestandteil des Qualitätssicherungs-Verfahren Mammachirurgie des IQTiG als auch Vorgabe an alle zertifizierten Brustkrebszentren nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (72). Für das epidemiologische Modell wird daher die Annahme getroffen, dass bei allen Patient*innen der HER2-Tumorstatus getestet wurde.
- Da für Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs keine gesonderten Zahlen zur HER2-Positivitätsrate vorliegen, wird davon ausgegangen, dass die HER2-Positivitätsraten von Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs und von Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs identisch sind.

1) Bestimmung der Anzahl inzidenter Patient*innen mit Brustkrebs

Die Inzidenz von Brustkrebs im Jahr 2022 wurde anhand der Prognose des RKI bestimmt (2). Demnach wird für das Jahr 2022 eine Anzahl an Brustkrebsneuerkrankungen von **67.570** prognostiziert (Tabelle 3-6).

2) Berechnung der Anzahl inzidenter Patient*innen, die für eine Erstlinientherapie im metastasierten Setting infrage kommen

2a. Bestimmung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen mit Brustkrebs im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV)

Dem aktuellen Bericht des RKI kann entnommen werden, dass **7 %** der Frauen mit Brustkrebs bei Erstdiagnose das UICC-Stadium IV und somit bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen aufweisen (2). Daraus ergibt sich eine Anzahl an neu diagnostizierten Patient*innen mit Brustkrebs im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) von **4.730 Patient*innen**.

Umgekehrt bedeutet dies, dass der Anteil an Frauen mit Brustkrebs, die bei Erstdiagnose ein früheres Stadium aufweisen (UICC-Stadien 0 bis IIIc) bei 93 % liegt. Daraus resultiert eine Anzahl an Patient*innen mit früheren Stadien bei Erstdiagnose von 62.841 Patient*innen.

*2b. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs (UICC-Stadium IIIC)*

Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs schließen sowohl Patient*innen ein, die sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem inoperablen Stadium befanden, als auch Patient*innen, die erst im weiteren Krankheitsverlauf ein inoperables Rezidiv erleiden. Erstere Patientengruppe wird vor allem durch Patient*innen repräsentiert, die zum Zeitpunkt der Diagnose das UICC-Stadium IIIC aufweisen (1, 3, 28-31). Um den Anteil an Patient*innen mit UICC-Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu ermitteln, wurden die aktuellen Berichte zur Inzidenz von Brustkrebs sämtlicher Landeskrebsregister in Deutschland gescreent. Konkrete Zahlen zur Anzahl der Patient*innen mit UICC-Stadium IIIC waren im Hessischen Krebsregister zu finden. Dem Hessischen Krebsbericht 2020, in dem Daten zur Inzidenz und Mortalität aus dem Jahr 2016 berichtet werden, kann entnommen werden, dass in Hessen 2.441 Patient*innen zur Erstdiagnose die UICC-Stadien 0 bis IIIC aufwiesen. Davon lag bei 47 Patient*innen das UICC-Stadium IIIC vor (73). Dies entspricht einem Anteil von **1,93 %**. Der Landesqualitätsbericht Onkologie Baden-Württemberg 2020 erlaubt zudem eine Beurteilung dieses Anteils im Hinblick auf dessen Plausibilität und Robustheit. Anhand einer grafischen Darstellung kann man hier einen Anteil an Patient*innen mit UICC-Stadium IIIC von etwa 3 % ablesen (74), sodass der auf Basis der Daten des Hessischen Krebsregisters ermittelte Anteil an Patient*innen mit UICC-Stadium IIIC plausibel und robust erscheint. Basierend auf der im vorherigen Berechnungsschritt ermittelten Anzahl an Patient*innen mit früheren UICC-Stadien bei Erstdiagnose von 62.841 Patient*innen ergibt sich eine Anzahl an Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs bei Erstdiagnose von **1.210 Patient*innen**.

*2c. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen in früheren Stadien (UICC-Stadien 0 bis IIIC), die im Krankheitsverlauf ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden*

Das Zentrum für Krebsregisterdaten stellt direkte Fallzahlen zur Inzidenz von Brustkrebs bis zum Jahr 2018 zur Verfügung (75). Für die Jahre 2019 bis 2021 liegen keine direkten Zahlen zur Inzidenz von Brustkrebs in Deutschland vor. Aus diesem Grund wurde, wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, anhand der Fallzahlen zur Inzidenz von Brustkrebs des Zentrums für Krebsregisterdaten für das Jahr 2018 (75) sowie anhand der Prognose des RKI zur Inzidenz von Brustkrebs für das Jahr 2022 (2) eine CAGR von -1,10 % ermittelt. Diese wurde anschließend verwendet, um die Anzahl der Brustkrebsneuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2019 bis 2021 zu imputieren (Tabelle 3-6).

Wie bereits in Berechnungsschritt 2b erwähnt, kommen für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan auch Patient*innen infrage, die im Krankheitsverlauf ein inoperables Rezidiv erleiden. Das Tumorregister München berichtet in einer Auswertung zum Überleben beim Mammakarzinom (Frauen) basierend auf den Diagnosejahren 1998 bis 2020 für einen Zeitraum von 15 Jahren die kumulative Inzidenz von Lokalrezidiven und Lymphknotenrezidiven, welche insgesamt als so genannte lokoregionäre Rezidive zusammengefasst werden (76, 77). Wie in Tabelle 3-8 beispielhaft für die Jahre 2017 bis 2021 dargestellt, wurde auf der Basis dieser Angaben für diesen Berechnungsschritt zunächst für den genannten Zeitraum von 15 Jahren für jedes Jahr die Inzidenzrate (nicht kumulativ) berechnet.

Diese Inzidenzraten pro Jahr wurden anschließend verwendet, um für einen Zeitraum von 15 Jahren bis zum Jahr 2021 die Anzahl an Patient*innen mit Lokalrezidiv und die Anzahl an Patient*innen mit Lymphknotenrezidiv pro Jahr zu berechnen. Diese Berechnung basierte jeweils auf den direkten Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (2007 bis 2018, Tabelle 3-5) sowie den mittels CAGR imputierten Fallzahlen (2019 bis 2021, Tabelle 3-6). Um die Anzahl an Patient*innen mit einem lokoregionären Rezidiv pro Jahr zu ermitteln, wurden jeweils die Anzahl an Patient*innen mit Lokalrezidiv und die Anzahl an Patient*innen mit Lymphknotenrezidiv addiert. Schließlich wurden die pro Jahr ermittelten Zahlen an Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv für den gesamten 15-Jahreszeitraum aufaddiert, sodass sich insgesamt für die Jahre 2007 bis 2021 eine **Anzahl an Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv von 10.011 Patient*innen** ergab.

Tabelle 3-8: Rechenbeispiel zur Berechnung der Anzahl an Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv für die Jahre 2017 bis 2021

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021
Anzahl inzidenter Patient*innen mit Erstdiagnose in früheren Stadien (UICC-Stadien I-III)^a	65.178	65.674	64.954	64.243	63.539
Kumulative Inzidenz für ein Lokalrezidiv^b	5,2%	4,5%	3,6%	2,5%	0,9%
Nicht-kumulative Inzidenz für ein Lokalrezidiv^c	0,7%	0,9%	1,1%	1,6%	0,9%
Kumulative Inzidenz für ein Lymphknotenrezidiv^b	2,5%	2,1%	1,6%	1,1%	0,4%
Nicht-kumulative Inzidenz für ein Lymphknotenrezidiv^c	0,4%	0,5%	0,5%	0,7%	0,4%
Anzahl Patient*innen mit Lokalrezidiv^d	457	592	715	1.028	572
Anzahl Patient*innen mit Lymphknotenrezidiv^d	261	329	325	450	255
Anzahl Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv^e	718	921	1.040	1.478	827

Die Anzahl der Patient*innen wurde in jedem Rechenschritt aufgerundet.

a: Die Anzahl inzidenter Patient*innen mit Erstdiagnose in früheren Stadien (UICC-Stadien I-III) entspricht 93 % aller Brustkrebsneuerkrankungen (siehe Berechnungsschritt 2a).

b: Die kumulative Inzidenz für ein Lokal- bzw. Lymphknotenrezidiv wurde den Daten des Tumorregisters München entnommen (76, 77).

c: Die nicht-kumulative Inzidenz für ein Lokal- bzw. Lymphknotenrezidiv entspricht der Differenz aus der kumulativen Inzidenz des jeweiligen Jahres und der kumulativen Inzidenz des Folgejahres.

d: Die Anzahl der Patient*innen mit Lokal- bzw. Lymphknotenrezidiv ergibt sich jeweils aus dem Produkt der Anzahl inzidenter Patient*innen mit Erstdiagnose in früheren Stadien (UICC-Stadien I-III) und der nicht-kumulativen Inzidenz für ein Lokal- bzw. Lymphknotenrezidiv.

e: Die Anzahl der Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv entspricht jeweils der Summe der Anzahl der Patient*innen mit Lokalrezidiv und der Anzahl der Patient*innen mit Lymphknotenrezidiv.

Im Rahmen der orientierenden Literatursuche konnten nur wenige relevante Quellen ermittelt werden, die Zahlen für den Anteil an Patient*innen mit inoperablen Rezidiven berichten. In einer Studie von Alpert et al. (2005) wurde das Auftreten von Lokalrezidiven bei insgesamt 2.038 Patientinnen untersucht. Dabei trat bei 166 Patientinnen im Verlauf einer medianen

Beobachtungszeit von 20 Jahren ein ipsilaterales Rezidiv auf, wobei bei 4 Patientinnen die Rezidive als inoperabel eingestuft wurden (78). Daraus ergibt sich ein Anteil an Patientinnen mit inoperablem Rezidiv von 2,41 %. In einer Auswertung von Salvadori et al. (1998) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 134 Monaten bei 209 Patient*innen ein Lokalrezidiv beobachtet. Bei 12/209 Patient*innen war das Rezidiv inoperabel (79), woraus sich ein Anteil von 5,74 % ergibt. In einer anderen Studie von Kurtz et al. (1991) trat nach einer medianen Beobachtungszeit von 71 Monaten bei insgesamt 70 Patientinnen ein Rezidiv auf, welches bei 13 Patientinnen inoperabel war (80). Somit ergibt sich hier ein Anteil an Patientinnen mit inoperablem Rezidiv von 18,57 %. Diese große, in der Literatur berichtete Spannweite des Anteils an Patient*innen mit inoperablem Rezidiv weist darauf hin, dass die Angaben zum Anteil der Patient*innen mit einem inoperablen Rezidiv mit Unsicherheit behaftet sind. Aus diesem Grund wurde für die folgenden Berechnungen eine Spanne mit der Untergrenze von **2,41 %** sowie der Obergrenze von **18,57 %** verwendet. Daraus resultiert eine **Anzahl an Patient*innen mit inoperablem lokoregionärem Rezidiv von 242 bis 1.860 Patient*innen**.

*2d. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen in früheren Stadien (UICC-Stadien 0 bis IIIC), die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen erleiden*

Das Tumorregister München berichtet in der Auswertung zum Überleben beim Mammakarzinom (Frauen) für einen Zeitraum von 15 Jahren auch die kumulative Inzidenz von Metastasen (76). Auf der Basis dieser Angaben wurde für die Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patient*innen in früheren Stadien (UICC-Stadien 0 bis IIIC), die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen erleiden, zunächst für den genannten Zeitraum von 15 Jahren für jedes Jahr die Inzidenzrate (nicht kumulativ) für das Auftreten von Metastasen berechnet. Ähnlich wie in Berechnungsschritt 2c wurden diese Inzidenzraten anschließend verwendet, um für den Zeitraum von 15 Jahren bis zum Jahr 2021 mithilfe der direkten Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (2007 bis 2018) sowie den mittels CAGR imputierten Fallzahlen (2019 bis 2021, Tabelle 3-6) für jedes Jahr die Anzahl an Patient*innen mit Metastasen zu berechnen. Schließlich wurden die pro Jahr ermittelten Zahlen an Patient*innen mit Metastasen über den gesamten 15-Jahreszeitraum aufaddiert. Daraus resultiert eine Anzahl an Patient*innen, die bei Erstdiagnose ein früheres Stadium (UICC-Stadien 0 bis IIIC) aufweisen und im Krankheitsverlauf Fernmetastasen erleiden, von **12.787 Patient*innen**.

Um schließlich die Anzahl inzidenter Patient*innen, die für eine Erstlinientherapie im metastasierten Setting infrage kommen, zu berechnen, wurden die in den Berechnungsschritten 2a bis 2d ermittelten Patientenzahlen addiert. Somit kommen in Deutschland **18.969 bis 20.587 Patient*innen für eine Erstlinientherapie im metastasierten Setting** infrage.

Dabei ist zu beachten, dass es zu Mehrfachzählungen von Patient*innen kommen könnte, da beispielsweise Patient*innen, bei denen im Verlauf ein inoperables lokoregionäres Rezidiv auftritt, auch Fernmetastasen entwickeln können. Diese Patient*innen werden in der aktuellen Berechnung somit sowohl in der Population der Patient*innen mit inoperablem lokoregionärem Rezidiv als auch in der Population der Patient*innen mit Fernmetastasen im Verlauf gezählt.

Daraus ergibt sich für diesen Berechnungsschritt eine Unsicherheit, die zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen könnte.

3) Berechnung des Anteils an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs

In den vergangenen Jahren wurden im Bereich metastasierter Brustkrebs HER2-Positivitätsraten zwischen 18 % und 26 % berichtet (31, 81-83). Für die vorliegende Berechnung des Anteils an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs wurden die aktuellsten verfügbaren Daten aus der Publikation von Hartkopf et al. (2020) aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zugrunde gelegt. Darin wird berichtet, dass Patientinnen mit einem HER2-positiven Brustkrebs **26,18 %** der im Register eingeschlossenen Patientinnen ausmachen (12). Basierend auf der Anzahl von 18.969 bis 20.587 Patient*innen, die für eine Erstlinientherapie im metastasierten Setting infrage kommen, ergibt sich ein Anteil an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs von **4.967 bis 5.390 Patient*innen**, die für eine HER2-gerichtete Erstlinientherapie im palliativen Setting infrage kommen.

4) Berechnung der Anzahl an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen

Angaben zum Anteil der Patient*innen, die eine Zweitlinientherapie erhalten, können den Ergebnissen der Studie CLEOPATRA entnommen werden (84-86). In der Publikation von Swain et al. (2015) wird jeweils der Anteil der Patient*innen aus der Kontrollgruppe (N = 369) und aus der Pertuzumab-Gruppe (N = 335) berichtet, die nach Beendigung der Behandlung im Rahmen der Studie eine weitere Therapie erhalten haben. Dabei betrug der Anteil an Patient*innen mit Folgetherapie in der Kontrollgruppe 78,86 % (n = 291) und in der Pertuzumab-Gruppe 77,01 % (n = 258) (84). In einer weiteren Publikation von Swain et al. (2020) werden ebenfalls Angaben zu Folgetherapien nach Beendigung der Behandlung im Rahmen der Studie gemacht. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass Berichte zum Erhalt von Folgetherapien nicht für alle Patient*innen verpflichtend waren und somit unvollständig sein können. Zudem bleibt unklar, ob Mehrfachzählungen möglich waren (85, 86). Aus diesem Grund werden die Daten von Swain et al. (2015) zur Berechnung herangezogen. Somit wird für den Anteil an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen, die Untergrenze von **77,01 %** und die Obergrenze von **78,86 %** verwendet.

Ausgehend von 4.967 bis 5.390 Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, resultiert somit eine Anzahl an Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, von **3.826 bis 4.251 Patient*innen**. Diese Patient*innen bilden die **Zielpopulation für Trastuzumab-Deruxtecan** im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Laut dem Bundesgesundheitsministerium zählte die GKV im Jahr 2021 73.274.000 Versicherte

(87). Ausgehend von einer Bevölkerung Deutschlands von 83.167.000 Menschen im Jahr 2019 (88) ergibt sich ein Anteil GKV-Versicherter von 88,10 %. Somit liegt die Anzahl der **GKV-Patient*innen in der Zielpopulation bei 3.371 bis 3.746 Patient*innen**. Eine Zusammenfassung aller Berechnungsschritte ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Berechnungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecán

Berechnungsschritt	Unterer Wert	Oberer Wert
1) Brustkrebsneuerkrankungen ^a	67.570	
2) Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen		
a) Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs bei Erstdiagnose (UICC-Stadium IV) ^b	4.730	
b) Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs bei Erstdiagnose (UICC-Stadium IIC) ^c	1.210	
c) Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv im Verlauf aus früheren Stadien ^{d, e, f}	10.011	
Patient*innen mit inoperablem lokoregionärem Rezidiv ^{d, g}	242	1.860
d) Patient*innen mit Fernmetastasen im Verlauf aus früheren Stadien ^{e, h}	12.787	
Summe	18.969	20.587
3) Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ⁱ	4.967	5.390
4) Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen ^j	3.826	4.251
GKV-Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen ^k	3.371	3.746
Die Anzahl der Patient*innen wurde in jedem Rechenschritt aufgerundet (68).		
a: Prognose des RKI zur Inzidenz von Brustkrebs für das Jahr 2022 (2)		
b: Ausgehend von einem Anteil an Frauen mit UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose von 7 % (2)		
c: Basierend auf einem Anteil an Patient*innen mit UICC-Stadium IIC zum Zeitpunkt der Diagnose von 1,93 % (73)		
d: Lokoregionäre Rezidive schließen Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive ein (76, 77).		
e: Die Berechnung basiert auf den direkten Fallzahlen zur Inzidenz von Brustkrebs des Zentrums für Krebsregisterdaten für die Jahre 2007 bis 2018 (75) sowie den imputierten Fallzahlen für die Jahre 2019 bis 2021, die sich aus einer CAGR von -1,10 % ergeben.		
f: Zur Berechnung der Anzahl an Patient*innen mit lokoregionärem Rezidiv wurden die Angaben zur kumulativen Inzidenz von Lokalrezidiven und Lymphknotenrezidiven des Tumoregisters München verwendet (76, 77).		
g: Basierend auf einer Untergrenze für den Anteil an Patient*innen mit inoperablen Rezidiven von 2,41 % (78) sowie einer Obergrenze von 18,57 % (80)		
h: Zur Berechnung der Anzahl an neu diagnostizierten Patient*innen in früheren Stadien (UICC-Stadien 0 bis IIC), die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen erleiden, wurden die Angaben zur kumulativen Inzidenz von		

Berechnungsschritt	Unterer Wert	Oberer Wert
Metastasen des Tumorregisters München verwendet (76).		
i: Basierend auf einem Anteil an HER2-positivem Brustkrebs von 26,18 % (12)		
j: Basierend auf einer Untergrenze für den Anteil an Patient*innen, die eine Zweitlinientherapie erhalten, von 77,01 % sowie einer Obergrenze von 78,86 % (84)		
k: Basierend auf einem Anteil an GKV-Versicherten von 88,10 % (87, 88)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	Beträchtlich	3.371 – 3.746

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Mithilfe eines epidemiologischen Modells wurde in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet auf 3.371 bis 3.746 Patient*innen geschätzt (68). Auf Basis der in Modul 4A dargelegten Evidenz wurde für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab Emtansin abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren primär auf den Daten des RKI und des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI, da diese die validesten Quellen zum Brustkrebs in Deutschland darstellen. Diese Daten lieferten auch die Basis für die Berechnung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation anhand des epidemiologischen Modells. Zusätzlich wurden hierfür Daten des Tumorregisters München sowie der Landeskrebsregister von Hessen und Baden-Württemberg verwendet.

Um den Anteil an Patient*innen mit inoperablen Rezidiven zu ermitteln, wurde eine orientierende Literatursuche durchgeführt, da die bisher genannten Quellen hierzu keine relevanten Angaben enthielten. Für die Berechnung des Anteils an Patient*innen mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs wurden die Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zugrunde gelegt. Diese Daten sind als besonders valide anzusehen, da diese die aktuelle Versorgungsrealität in hohem Maße abbilden.

Zur Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten in Deutschland wurden Angaben des Bundesgesundheitsministeriums zur Zahl der GKV-Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2021 sowie zum Bevölkerungsstand aus dem Jahr 2019 verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Mammakarzinom der Frau, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Januar 2018.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. Juni 2021.
4. Hanf V, Hanf D. Reproduction and breast cancer risk. Breast care (Basel, Switzerland). 2014;9(6):398-405.
5. American Joint Committee on C. Breast, Chapter 48. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. 2018.
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015;26(8):1533-46.
7. Huber D, Voith von Voithenberg L, Kaigala GV. Fluorescence in situ hybridization (FISH): History, limitations and what to expect from micro-scale FISH? Micro and Nano Engineering. 2018;1:15-24.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer, Version 3.2022. May 2022.
9. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(31):3997-4013.

10. Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Annual review of medicine. 2004;55:433-57.
11. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(20):3271-7.
12. Hartkopf AD, Emons J, Lux MP, Taran F-A, Overkamp F, Tesch H, et al. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien. Der Onkologe. 2020;26(6):530-41.
13. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(6):Cd006242.
14. Ghersi D, Willson ML, Chan MM, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(6):Cd003366.
15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. The New England journal of medicine. 2001;344(11):783-92.
16. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(19):4265-74.
17. Muller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast (Edinburgh, Scotland). 2018;37:154-60.
18. Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M, Buck R. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. Psychosomatics. 2005;46(1):19-24.
19. Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. Psycho-oncology. 2004;13(3):211-20.
20. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. Archives of general psychiatry. 1995;52(2):89-99.
21. Gold M, Dunn LB, Phoenix B, Paul SM, Hamolsky D, Levine JD, et al. Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on quality of life. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2016;20:97-105.
22. Trinca F, Infante P, Dinis R, Inácio M, Bravo E, Caravana J, et al. Depression and quality of life in patients with breast cancer undergoing chemotherapy and monoclonal antibodies. Ecancermedicalscience. 2019;13:937.
23. Tometich DB, Mosher CE, Hirsh AT, Rand KL, Johns SA, Matthias MS, et al. Metastatic breast cancer patients' expectations and priorities for symptom improvement. Support Care Cancer. 2018;26(11):3781-8.
24. Menard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. Oncogene. 2003;22(42):6570-8.

25. Callahan R, Hurvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced, and recurrent disease. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2011;23(1):37-43.
26. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(19):2078-99.
27. Taran FA, Fasching PA, Volz B, Huober J, Overkamp F, Kolberg HC, et al. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. Poster Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium - December 5-9, 2017. 2017.
28. Hyder T, Bhattacharya S, Gade K, Nasrazadani A, Brufsky AM. Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021;13:199-211.
29. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-50.
30. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(12):2012-9.
31. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke 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. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;34:122-30.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2020.
33. Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, et al. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(1):41-50.
34. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2008;27:32.
35. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (Kommission Mamma). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom. März 2021.
36. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. September 2018;36(26):2736-40.
37. 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). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623-49.
38. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. October 2021;32(12):1475-95.
39. European Medicines Agency. Herzuma® EPAR Produktinformation, Stand: 06.04.2022.

40. European Medicines Agency. Kadcyla® EPAR Produktinformation, Stand: 14.02.2022.
41. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022.
42. Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100343.
43. Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, Lin NU, Carey LA, Cortes J, et al. Targeting brain metastases in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2022;103:102324.
44. Wynn CS, Tang SC. Anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer: many choices and future directions. *Cancer Metastasis Rev*. 2022.
45. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Enhertu® CHMP assessment report. 2020.
46. Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2018;8:89.
47. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.
48. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):732-42.
49. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3138-49.
50. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):597-609.
51. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):743-54.
52. iOMEDICO AG. OPAL – Registerplattform Mammakarzinom. Sonderauswertung Her2-positives Mammakarzinom für Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datenstand: 31 AUG 2020.
53. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783-91.
54. Gavilá J, De La Haba J, Bermejo B, Rodríguez-Lescure Á, Antón A, Ciruelos E, et al. A retrospective, multicenter study of the efficacy of lapatinib plus trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab, lapatinib, or both: the Trastyvere study. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2020;22(3):420-8.
55. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):689-99.

56. Bon G, Pizzuti L, Laquintana V, Loria R, Porru M, Marchio C, et al. Loss of HER2 and decreased T-DM1 efficacy in HER2 positive advanced breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER Study. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR.* 2020;39(1):279.
57. Fabi A, Giannarelli D, Moscetti L, Santini D, Zambelli A, Laurentiis M, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2+ advanced breast cancer patients: does pretreatment with pertuzumab matter? *Future Oncol.* 2017;13(30):2791-7.
58. Jerusalem G, Park YH, Yamashita T, Hurvitz SA, Chen S, Cathcart J, et al. 138O CNS metastases in HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab deruxtecan: DESTINY-Breast01 subgroup analyses. *Annals of Oncology.* 2020;31:S63-S4.
59. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Bergen ES, Roider-Schur S, Marhold M, et al. 280P Intracranial activity of trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients with active brain metastases: Results from the first stage of the phase II TUXEDO-1 trial. *Annals of Oncology.* 2021;32.
60. Vaz Batista M, Pérez-García JM, Llombart Cussac A, Cortez P, Ruiz Borrego M, De La Haba J, et al. 330TiP Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in HER2-positive (HER2+) and HER2-low expressing (HER-LE) metastatic breast cancer (MBC) with brain metastases (BM) and/or leptomeningeal carcinomatosis (LMC): DEBBRAH. *Annals of Oncology.* 2021;32:S509-S10.
61. Batista MV, Cortez P, Ruiz M, Cejalvo JM, de la Haba J, Garrigós L, et al. Abstract PD4-06: Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2[+] or HER2-low-expressing advanced breast cancer and central nervous system involvement: Preliminary results from the DEBBRAH phase 2 study. *Cancer Research.* 2022;82(4_Supplement):PD4-06-PD4-.
62. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. 165MO - Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients (pts) with active brain metastases: Primary outcome analysis from the TUXEDO-1 trial. *Annals of Oncology.* 2022;33:S194-S223.
63. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0 - 85+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2007 - 2018. 2022.
64. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. Altersgruppen: 0 - 85+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2007 - 2018. 2022.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0 - 75+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5; Jahre: 2007 - 2018. 2022.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Prävalenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. Altersgruppen: 0 - 75+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5; Jahre: 2007 - 2018. 2022.
67. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 75+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5; Jahre: 2004 - 2018. 2022.
68. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Epidemiologisches Modell zur Ableitung der Zahl der Patient*innen in der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. 2022.

69. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
70. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+; Diagnose: Brustdrüse (C50); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 1999 - 2018. 2021.
71. Inwald EC, Ortmann O, Zeman F, Koller M, Hofstadter F, Gerstenhauer M, et al. Guideline concordant therapy prolongs survival in HER2-positive breast cancer patients: results from a large population-based cohort of a cancer registry. *Biomed Res Int.* 2014;2014:137304.
72. IQTIG. Mammachirurgie (MAMMA) 2022 [Available from: <https://iqtig.org/qs-verfahren/mamma/>].
73. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
74. Geschäftsstelle Qualitätskonferenzen (QualiKo) Klinische Landesregisterstelle (KLR) des Krebsregisters Baden-Württemberg bei der Baden-Württembergischen Krankenhausgesellschaft e.V. Landesqualitätsbericht Onkologie Baden-Württemberg 2020. 2020.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+, Diagnose: Brustdrüse (C50), Geschlecht: männlich, weiblich, Jahre: 1999 - 2018. 2022.
76. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Survival2022. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
77. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Lokoregionäres Rezidiv, Teil I: Lokoregionäres Rezidiv2021. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20210923_rezi1.pdf.
78. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):845-51.
79. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg.* 1999;86(1):84-7.
80. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 1991;172(5):357-61.
81. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®), Modul 3 A. 2013.
82. Seagen Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tucatinib (TUKYSA®), Modul 3 A. 2021.
83. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®), Modul 3A. 2021.
84. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2015;372(8):724-34.
85. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-

of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):519-30.

86. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Supplement to: Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; published online March 12. [http://dx.doi.org/10.1016/S14702045\(19\)30863-0](http://dx.doi.org/10.1016/S14702045(19)30863-0). 2020.

87. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. 2021.

88. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens. 2020.

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 3-18 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 Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage an Tag 1 eines jeden Zyklus: 1 x täglich i.v.	17,4	1
zVT				
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage an Tag 1 eines jeden Zyklus, 1 x täglich i.v.	17,4	1
<p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Die Angaben wurden hier auf eine Dezimalstelle gerundet (3).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p><i>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.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-11 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus der jeweiligen zVT basieren auf den offiziellen Angaben in den jeweils aktuell gültigen Produktinformationen (1, 2).

Angaben zum Behandlungsmodus

Trastuzumab-Deruxtecan

Laut Produktinformation wird Trastuzumab-Deruxtecan intravenös (i.v.) in einer Dosierung von 5,4 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Initialdosis ist als 90-minütige i.v. Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Trastuzumab-Deruxtecan als 30-minütige Infusion gegeben werden (1). Die Therapie sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Bei einer Behandlungsdauer von zwölf Monaten bzw. 365 Tagen ergeben sich gerundet 17,4 Behandlungstage (365 Tage/21 Tage).

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Laut Produktinformation beträgt die empfohlene Dosis von T-DM1 3,6 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion alle drei Wochen (21-Tage-Zyklen) (2). Die Therapie sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Bei einer Behandlungsdauer von zwölf Monaten bzw. 365 Tagen ergeben sich gerundet 17,4 Behandlungstage (365 Tage/21 Tage).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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) ^a
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage an Tag 1 eines jeden Zyklus: 1 x täglich i.v.	17,4
zVT			
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem	In Zyklen:	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
	lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	1 Zyklus = 21 Tage an Tag 1 eines jeden Zyklus, 1 x täglich i.v.	
<p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Die Angaben wurden hier auf eine Dezimalstelle gerundet (3).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p><i>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.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	17,4	5,4 mg/kg × 68,7 kg = 370,98 mg ^b Entsprechend: 4 Dsfln. mit je 100 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldose á 370,98 mg = 6.445,05 mg Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 69,6 Dsfln. á 100 mg = 6.960,00 mg
zVT				
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	17,4	3,6 mg/kg × 68,7 kg = 247,32 mg ^b Entsprechend: 1 Dsfl. á 100 mg + 1 Dsfl. á 160 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldosis á 247,32 mg = 4.303,37 mg Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Dsfln. á 100 mg = 1.740,00 mg + 17,4 Dsfln. á 160 mg = 2.784,00 mg Gesamt = 4.524,00 mg
<p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Für die Berechnung des Verbrauchs in mg wurden die Werte in jedem Berechnungsschritt jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet (3). Die Berechnungen basieren auf der KOF nach der Formel von Du Bois (4) sowie den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (5).</p> <p>b: Darstellung des tatsächlichen Verbrauchs unter Vermeidung von Verwurf durch Medikationsmanagement aufgrund einer 24-stündigen Haltbarkeit laut Produktinformation.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient*in für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Produktinformationen herangezogen (1, 2). Die Berechnung erfolgte anhand der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient*in für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts oder der KOF erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird eine Unisex-Standardpatient*in basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Da Männer nur sehr selten an Brustkrebs erkranken (vgl. Abschnitt 3.2.1) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Durchschnittswerte der weiblichen Bevölkerung gemäß des Statistischen Bundesamts verwendet. Demnach beträgt die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau 166 cm und das durchschnittliche Körpergewicht liegt bei 68,7 kg (5).

Die Berechnung der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H mithilfe der folgenden Formel (4):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von gerundet 1,76 m² für Frauen.

Angaben zum Jahresverbrauch

In Tabelle 3-13 ist neben dem theoretischen Verbrauch (Gesamtverbrauch inklusive Verwurf) auch der tatsächliche Verbrauch (mg-genauer Verbrauch) des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT dargestellt. Die Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von T-DXd ist laut Produktinformation mit 24 Stunden angegeben. Aus diesem Grund ist es in der Behandlungsrealität mittels Medikationsmanagement möglich, einen eventuell anfallenden Verwurf weitgehend oder sogar komplett zu vermeiden. Den Produktinformationen der zVT ist ebenfalls eine Haltbarkeit von mindestens 24 Stunden für die jeweilige Infusionslösung zu entnehmen, weshalb aus oben genannten Gründen auch hier von einer weitgehenden Vermeidung des Verwurfs ausgegangen werden kann.

Trastuzumab-Deruxtecan

Laut Produktinformation beträgt die empfohlene Dosis Trastuzumab-Deruxtecan 5,4 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen als 30-minütige Infusionen gegeben werden (1). Bei 17,4 Behandlungen pro Jahr und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg (370,98 mg/Gabe) entspricht dies einem Jahresverbrauch pro Patient*in von 6.455,05 mg (17,4 x 370,98 mg) (3).

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Laut Produktinformation wird T-DM1 in einer Dosis von 3,6 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion alle drei Wochen (21-Tage-Zyklen) verabreicht (2). Bei 17,4 Behandlungen pro Jahr und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg (247,32 mg/Gabe) entspricht dies einem Jahresverbrauch pro Patient*in von 4.303,37 mg (17,4 x 247,32 mg) (3).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Trastuzumab-Deruxtecan	ENHERTU 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 17253219) 1 Stück: Taxe-VK = 2.405,72 €	2.269,85 € (134,10 € ^a , 1,77 € ^b)
zVT		
Trastuzumab Emtansin	KADCYLA 100 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz. (PZN 02589385) 1 Stück: Taxe-VK = 1.939,20 €	1.830,20 € (107,47 € ^a , 1,77 € ^b)
	KADCYLA 160 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz. (PZN 02589439) 1 Stück: Taxe-VK = 3.068,31 €	2.894,82 € (171,96 € ^a , 1,77 € ^b)
Quellen: (1, 2) a: Rabatt nach § 130a SGB V (7 % Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel) b: Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-14 werden die Kosten je Packung gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15. Juli 2022 dargestellt. Dabei wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen. Für die Berechnung der Kosten wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind (6-8):

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) (Generikarabatt),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

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 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Produktinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1x bei jeder Gabe	17,4
		Infusion (mind. 10 min)	bei jeder Folgedosis	16,4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1x bei jeder Gabe	17,4
		Praxisklinische Betreuung 2 h	bei der Initialdosis	1
zVT				
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit dem Wirkstoff Trastuzumab Emtansin	1x bei jeder Gabe	17,4
		Infusion	bei jeder Folgedosis	16,4
		Praxisklinische Betreuung 2 h	bei der Initialdosis	1
		Überwachung der Herzfunktion mittels Sonografie	1x pro Quartal	4
		Überwachung der Leberfunktion	1x bei jeder Gabe	17,4
<p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr wurde jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet (3).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-15 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beziehen sich auf die Inhalte der jeweiligen Produktinformation der aufgeführten Arzneimittel (1, 2) sowie der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (AM-PreisV) (9). Dabei wurden alle zusätzlich notwendigen Leistungen mit dem Empfehlungsgrad „sollte“, „soll“, „muss“ oder „ist“ berücksichtigt, sofern eine Quantifizierung beispielsweise anhand der Angabe einer Frequenz möglich war.

Der Nachweis des Tumorstatus ist gemäß Produktinformation für die Behandlung mit T-DM1 verpflichtend (2). Da gemäß S3-Leitlinie die Bestimmung des HER2-Status zur Routinediagnostik beim invasiven Mammakarzinom zählt (10), sind die Kosten zur Bestimmung des HER2-Status nicht direkt den Arzneimitteln zuzurechnen und werden daher nicht als zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt.

Trastuzumab-Deruxtecan

Bei Trastuzumab-Deruxtecan handelt es sich um ein Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (1). Aus diesem Grund wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern einmal bei jeder Gabe von Trastuzumab-Deruxtecan veranschlagt. Gemäß Produktinformation von Trastuzumab-Deruxtecan sollten die Patient*innen während der Infusion der Initialdosis über 90 Minuten überwacht werden (1). Aus diesem Grund wurden für die Initialdosis die Kosten für eine praxisklinische Betreuung von zwei Stunden abgebildet. Bei guter Verträglichkeit der Initialdosis werden die nachfolgenden Gaben als 30-minütige Infusion verabreicht (1). Die entsprechenden Kosten der Infusion einer Folgedosis sind abgebildet. Vor Beginn der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden.

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Bei T-DM1 handelt es sich um ein Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (2). Daher wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit dem Wirkstoff T-DM1 einmal bei jeder Gabe veranschlagt. Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Die Patient*innen sollten während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach der ersten Infusion auf Fieber, Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden (2). Aus diesem Grund wurden für die Initialdosis die Kosten für eine praxisklinische Betreuung von mehr als zwei Stunden abgebildet.

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von Trastuzumab Emtansin als 30-minütige Infusionen verabreicht werden. Die Patient*innen sollten während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der Infusion überwacht werden (2). Dies wurde durch die Kosten der Infusion bei jeder Folgedosis abgebildet. Vor der Initialbehandlung mit T-DM1 und vor jeder weiteren Dosis sollte die Leberfunktion der Patient*innen überprüft werden (2). Aus diesem Grund wurden die Kosten für die Überwachung der Leberfunktion (Bilirubin gesamt, GPT, GOT und Alkalische Phosphatase) einmal pro Gabe veranschlagt. Des Weiteren sollte die Herzfunktion der Patient*innen mit

Standarduntersuchungen (Ultraschalluntersuchung des Herzens oder Multigated-Aquisition [MUGA]-Scan) vor Beginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden (2). Hierfür wurden die Kosten für eine Überwachung der Herzfunktion mittels Sonografie einmal pro Quartal abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab-Deruxtecan	
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 h (EBM 01510)	49,91 €
Infusion (EBM 02100)	7,55 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)	1,10 €
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit dem Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Hilfstaxe)	81,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Trastuzumab Emtansin	
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 h (EBM 01510)	49,91 €
Infusion (EBM 02100)	7,55 €
Überwachung der Leberfunktion: Bilirubin gesamt (EBM 32058) GPT (EBM 32070) GOT (EBM 32069) Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25 € 0,25 € 0,25 € 0,25 € Summe: 1,00 €
Sonografische Untersuchung weiterer Organe (EBM 33081)	6,31 €
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit dem Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Hilfstaxe)	81,00 €
Quellen: (9, 11) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-16 basieren auf der aktuellen Ausgabe des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) (Stand: 3. Quartal 2022) und der aktuellen Anlage 3 zur Preisbildung für parenterale Lösungen des GKV-Spitzenverbandes (9, 11).

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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 ^a
Trastuzumab-Deruxtecán	Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.409,40 €
		Infusion	123,68 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	19,12 €
		Praxisklinische Betreuung 2 h	49,91 €
		Summe	1.602,11 €
zVT			
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der	Herstellung einer parenteralen Lösung mit dem Wirkstoff Trastuzumab Emtansin	1.409,40 €
		Infusion	123,68 €
		Praxisklinische Betreuung 2h	49,91 €
		Überwachung der Herzfunktion mittels Sonografie	25,24 €

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 ^a
	adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Überwachung der Leberfunktion: Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alkalische Phosphatase	17,38 €
		Summe	1.625,61 €
Quellen: (1, 2)			
a: Die Angaben wurden hier auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die Berechnung der Kosten der Therapie, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist, erfolgte anhand der exakten Werte (3).			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mind. eine gegen HER2 gerichtete	157.981,56 €	192,87 €	1.409,40 €	159.583,83 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
	Vorbehandlung erhalten haben				
zVT					
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	82.215,35 €	216,37 €	1.409,40 €	83.841,12 €
<p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Für die Berechnung der Kosten der Therapie, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist, wurden die Werte in jedem Berechnungsschritt jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet (3). Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die GKV wird der G-BA-Methodik gefolgt und auf Basis des theoretischen Verbrauchs inklusive Verwurf gerechnet. Es kommt damit zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für T-DXd und der zVT.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die GKV

In Tabelle 3-18 ist neben dem theoretischen Verbrauch (Gesamtverbrauch inklusive Verwurf) auch der tatsächliche Verbrauch (mg-genauer Verbrauch) des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT dargestellt. Die Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von T-DXd ist laut Produktinformation mit 24 Stunden angegeben. Aus diesem Grund ist es in der Behandlungsrealität mittels Medikationsmanagement möglich, einen eventuell anfallenden Verwurf weitgehend oder sogar komplett zu vermeiden. Der Produktinformation der zVT ist ebenfalls eine Haltbarkeit von mindestens 24 Stunden zu entnehmen, weshalb aus oben

genannten Gründen auch hier von einer weitgehenden Vermeidung des Verwurfs ausgegangen werden kann. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die GKV wird der G-BA-Methodik gefolgt und auf Basis des theoretischen Verbrauchs inklusive Verwurf gerechnet (3). Es kommt damit zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für T-DXd und der zVT.

Trastuzumab-Deruxtecan

Trastuzumab-Deruxtecan wird in einer Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen (21-Tage-Zyklen) einmal täglich verabreicht (1). Bei 17,4 Behandlungen pro Jahr werden 69,6 Packungen à 100 mg/Durchstechflasche benötigt. Bei Kosten von 2.269,85 € pro Packung mit 100 mg/Durchstechflasche entspricht dies Kosten für die GKV pro Patient*in von 157.981,56 € pro Jahr. Hierzu addieren sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 192,87 € und sonstige GKV-Leistungen von 1.409,40 € pro Patient*in pro Jahr.

Insgesamt ergeben sich für die Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, Jahrestherapiekosten in Höhe von 159.583,83 €.

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

T-DM1 wird in einer Dosis von 3,6 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion alle drei Wochen (21-Tage-Zyklen) verabreicht (2). Bei 17,4 Behandlungen pro Jahr werden jeweils 17,4 Packungen à 100 mg Pulver und à 160 mg Pulver pro Jahr benötigt. Bei Kosten pro Packung à 100 mg Pulver von 1.830,20 € und 2.894,82 € pro Packung à 160 mg Pulver ergeben sich für die GKV pro Patient*in Kosten in Höhe von 82.215,35 € pro Jahr. Hierzu addieren sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 216,37 € und sonstige GKV-Leistungen von 1.409,40 € pro Patient*in pro Jahr.

Insgesamt ergeben sich für die Behandlung mit T-DM1 Jahrestherapiekosten in Höhe von 83.841,12 € pro Patient*in für die GKV.

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.

Kontraindikationen

Laut Produktinformation liegen keine Kontraindikationen gegen Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) vor (1).

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Behandlung mit T-DXd im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Wie in Modul 4A beschrieben, haben 13,6 % der Patient*innen in der Zulassungsstudie DESTINY-Breast03 zum 1. Datenschnitt (21. Mai 2021) die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen (12). Wie in Modul 4B beschrieben, brachen zudem in der Studie DESTINY-Breast01 zum 4. Datenschnitt (26. März 2021) 19,0 % der Patient*innen die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (12, 13).

Patientenpräferenz

Es liegen keine Studien zu Patientenpräferenzen im Hinblick auf die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan vor. An dieser Stelle sind auch individuelle Abwägungen von Nutzen Risiko bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Produktinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit zu berücksichtigen. Auch eine Entscheidung des Patient*innen gegen eine weitere antineoplastische Therapie sowie Präferenzen des Behandlers oder des Patient*innen für bestimmte vorhandene oder zu erwartende Therapieoptionen (hier ist auch die Möglichkeit eines Einschlusses in eine klinische Studie zu nennen) könnten einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Trastuzumab-Deruxtecan kann sowohl stationär als auch ambulant eingesetzt werden. Da für die Behandlung keine stationäre Aufnahme der Patient*innen erforderlich ist, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird. Der Anteil der Patient*innen, die im stationären Bereich mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt werden, ist somit als gering einzuschätzen. Eine genaue Quantifizierung dieses Patientenanteils ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

Versorgungsanteile

Aufgrund erfolgter und erwarteter weiterer Zulassungen in diesem Anwendungsgebiet ist eine Abschätzung zukünftiger Versorgungsanteile mit Unsicherheiten behaftet. Trastuzumab-Deruxtecan ist zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebses in der zweiten und dritten Therapielinie zugelassen. Durch den höheren Empfehlungsgrad für die zweite Therapielinie aufgrund überlegener Wirksamkeit gegenüber dem bisherigen Therapiestandard erwartet Daiichi Sankyo eine komplette Verschiebung des Versorgungsanteils in diese Linie.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen theoretisch 3.371 bis 3.746 gesetzlich versicherte, erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage. Die Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Nutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patient*innen in der

Zielpopulation. Dies stellt jedoch die theoretische, maximale Anzahl an Patient*innen in Deutschland dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass Trastuzumab-Deruxtecan im Versorgungsalltag aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder individueller Präferenzen der Patient*innen nicht bei allen Patient*innen zum Einsatz kommt.

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.

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnitts ergeben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

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 Berechnung der Kosten wurde in Microsoft Excel und unter Verwendung der exakten Zahlen durchgeführt (3). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier wurden die Zahlen auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Dosierung von Trastuzumab-Deruxtecan und der zVT, der Anzahl von Behandlungen pro Patient*in pro Jahr, der Behandlungsdauer je

Behandlung in Tagen und Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr wurden der jeweils aktuell gültigen Version der Produktinformation entnommen (1, 2).

Die Berechnungen der Arzneimittelkosten basieren auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe zum 15. Juli 2022. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. April 2020 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €).

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Produktinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen durchsucht. Anhand der Produktinformation wurde, sofern möglich, die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Die Beschreibungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der sonstigen GKV-Leistungen erfolgte anhand der aktuell gültigen Fassung des EBM (Stand: 3. Quartal 2022) und der der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der AM-PreisV.

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. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
2. European Medicines Agency. Kadcyla® EPAR Produktinformation, Stand: 14.02.2022.
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnung der Kosten der Therapie für die GKV. 2022.
4. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; 12-3.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2017. 2018.
6. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 2020.
7. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2021.
8. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 130 Rabatt. 2021.
9. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand 1. März 2022.

10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4. Juni 2021.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2022.
12. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast03, Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 antibody Drug Conjugate, versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with Trastuzumab and Taxane, Clinical Study Report Version 1.0, 4 November 2021.
13. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01: a priori definierte Hauptanalysen (4. Datenschnitt vom 26. März 2021). 2021.

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 Informationen wurden der Produktinformation zu Trastuzumab-Deruxtecan entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Patient*innen, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Enhertu[®] muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Lagerung von Enhertu[®] erfolgt im Kühlschrank (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Produktinformation.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu[®] darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin ersetzt werden.

Art der Anwendung

Enhertu[®] ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Enhertu darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Produktinformation.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu[®] beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu[®] als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Entsprechend den örtlichen Behandlungsgepflogenheiten können je nach Verträglichkeit für den Patient*innen zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika gegeben werden.

Wenn der Patient infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu[®] gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu[®] erfordern.

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

Tabelle 3-19: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema (Die Initialdosis ist 5,4 mg/kg)	Anzuwendende Dosis
Erste Dosisreduktion	4,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	3,2 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch
Quelle: (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 3-20: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Interstitielle Lungen- erkrankung (ILD, <i>interstitial lung disease</i>)/ Pneumonitis	Asymptomatische ILD/ Pneumonitis (Grad 1)	Unterbrechung der Enhertu [®] -Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann: <ul style="list-style-type: none"> • bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis beibehalten. • bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis um eine Stufe reduzieren (Tabelle 3-19). • sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen (Abschnitt 4.4 der Produktinformation).
	Symptomatische ILD/ Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] dauerhaft absetzen. • Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Kortikosteroid-Behandlung einleiten (Abschnitt 4.4 der Produktinformation).
Neutropenie	Grad 3 (< 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen, dann Dosis beibehalten.
	Grad 4 (< 0,5 × 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen. • Dosis um eine Stufe reduzieren (Tabelle 3-19).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als 1,0 × 10 ⁹ /l und Körpertemperatur über 38,3 °C oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] bis zur Rückbildung absetzen. • Dosis um eine Stufe reduzieren (Tabelle 3-19).
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzung der Enhertu[®]-Behandlung.
		Und die absolute

Nebenwirkung	Schweregrad ^a		Anpassung der Behandlung
	LVEF 40 % bis 45 %	Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen
		Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % - 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu®-Behandlung unterbrechen. • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. • Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu® dauerhaft absetzen. • Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu®- Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist grösser als 20 %		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu®-Behandlung unterbrechen. • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. • Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %, Enhertu® dauerhaft absetzen.
		Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (CHF, <i>congestive heart failure</i>)	
<p>Quelle: (1) a: Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäumt wird, sollte sie sobald wie möglich gegeben werden, ohne den nächsten geplanten Behandlungszyklus abzuwarten. Der Behandlungsplan muss entsprechend angepasst werden, um einen 3-Wochen-Abstand zwischen den Dosen aufrecht zu erhalten. Die Infusion muss mit der Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit durchgeführt werden, die der Patient bei der letzten Infusion vertragen hat.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient*innen

Bei Patient*innen im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enhertu® erforderlich. Für Patient*innen ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patient*innen mit leicht (Kreatinin-Clearance (ClCr) ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Bei Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD/Pneumonitis von Grad 1 und 2 festgestellt, was zu einem Anstieg von Therapieabbrüchen führte. Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Produktinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patient*innen mit einem Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x oberer Normwert (ULN, *upper limit of normal*), unabhängig vom Aspartat-Transaminase[AST]-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5$ x ULN, unabhängig vom AST-Wert kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patient*innen sind daher sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2 der Produktinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enhertu[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu[®] (Trastuzumab-Deruxtecán) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab Emtansin.

Rückverfolgbarkeit

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu[®] vor (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf

Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z.B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu[®] muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 3-20 wieder aufgenommen werden (Abschnitt 4.2 der Produktinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z.B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu[®] muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich fieberhafter Neutropenie, wurden in klinischen Studien mit Enhertu[®] berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu[®] und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu[®] eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

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

Vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen. Enhertu[®] muss bei Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Embryofetale Toxizität

Enhertu[®] kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie,

Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase I-Inhibitor-Komponente von Enhertu[®], auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6 der Produktinformation).

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähigen Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu[®] und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Produktinformation).

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patient*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase I-Hemmers DXd sind, muss Enhertu[®] bei Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 der Produktinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, CYP3A und P-gp, oder mit Itraconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ungefähr 10-20 %) Anstieg der Expositionen gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder des freigesetzten Topoisomerase-I-Inhibitors DXd. Bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan mit Arzneimitteln, die CYP3A- oder OATP1B-Inhibitoren oder P-gp-Transporter sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Gebärfähige Frauen müssen während der Enhertu[®]-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Männer mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Enhertu[®]-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enhertu® bei Schwangeren vor. Als HER2-Rezeptor-Antagonist kann Enhertu® jedoch Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich manchmal als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus ist zu erwarten, dass DXd, die Topoisomerase I-Inhibitor-Komponente von Enhertu®, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen kann, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

Die Anwendung von Enhertu® bei Schwangeren wird nicht empfohlen, und Patientinnen müssen über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden, bevor sie schwanger werden. Frauen, die schwanger werden, müssen sofort ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Enhertu® oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Enhertu® schwanger wird, wird eine strenge Überwachung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab-Deruxtecan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Humanes IgG geht in die Muttermilch über und das Potenzial für eine Resorption und schwerwiegende Nebenwirkungen beim Kind ist nicht bekannt. Daher dürfen Frauen während der Enhertu®-Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung mit Enhertu® für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Enhertu® die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab-Deruxtecan oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Vor Beginn der Behandlung sind männliche Patienten darauf hinzuweisen, sich bezüglich der Spermakonservierung beraten zu lassen. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enhertu® kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patient*innen müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der

Behandlung mit Enhertu® an Erschöpfung/Fatigue, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation).

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, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der EPAR-Produktinformation entnommen (1).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (1).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

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).

Für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels sind zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss vor der Markteinführung in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ENHERTU[®] (Trastuzumab-Deruxtecan) in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie ENHERTU[®] (Trastuzumab-Deruxtecan) verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird:

1) Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal für ILD/ Pneumonitis

Der Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse der durch Trastuzumab-Deruxtecan induzierten ILD/Pneumonitis (z.B. Häufigkeit, Grad, Zeit bis zum Auftreten), die in der klinischen Studie beobachtet wurden
- Beschreibung der angemessenen Überwachung und Beurteilung der ILD/Pneumonitis bei Patient*innen, die Trastuzumab-Deruxtecan erhalten
- Genaue Beschreibung der Behandlung von ILD/Pneumonitis bei Patient*innen, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt werden, einschließlich Anleitung zur Unterbrechung, Reduzierung und zum Absetzen der Behandlung bei ILD/Pneumonitis
- Erinnerung für Ärzte/das medizinische Fachpersonal, dass die Informationen über Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis bei jedem Patientenbesuch zu wiederholen sind, einschließlich des Zeitpunkts, zu dem der Patient Rat beim Arzt/medizinischen Fachpersonal einholen sollte (z.B. die Symptome, auf die zu achten ist; die Wichtigkeit, geplante Termine einzuhalten)
- Erinnerung für Ärzte/das medizinische Fachpersonal, der Patient*in die Patientenkarte auszuhändigen, einschließlich des Hinweises, dass der Patient die Patientenkarte jederzeit mit sich tragen sollte.

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigen Risiken von ILD/Pneumonitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis und Hinweise, wann die Patient*innen sich an einen Arzt/das medizinische Fachpersonal wenden sollten
- Kontaktdaten des Arztes, der Trastuzumab-Deruxtecan verordnet
- Querverweis auf Packungsbeilage.

II) Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern

Der Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Warnhinweis für Ärzte/medizinisches Fachpersonal wegen eines potenziellen Verwechslungsrisikos zwischen Enhertu[®] (Trastuzumab-Deruxtecan) und anderen Trastuzumab-haltigen Arzneimitteln und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla[®] (Trastuzumab Emtansin)

- Maßnahmen zur Risikominderung von Verschreibungsfehlern aufgrund von Ähnlichkeiten der Wirkstoffnamen und Maßnahmen zur Vermeidung von Fehlern während der Verschreibungsphase durch Ärzte
- Vergleich des kommerziellen Erscheinungsbildes zwischen Enhertu® (Trastuzumab--Deruxtecan) und anderen Trastuzumab-haltigen Produkten und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin)
- Mögliche Strategien der Risikominderung zur Vermeidung von Fehlern in der Herstellungsphase durch Apotheker
- Genaue Angaben zu Dosierung, Art der Verabreichung und Zubereitung sowie Anweisungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern während der Verabreichungsphase durch das Pflegepersonal.

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, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP ist in Tabelle 3-21 dargestellt und wurde der Zusammenfassung des RMP entnommen (2).

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
ILD/Pneumonitis	Routine-Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikoreduktion:	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Umfrage unter Verordnern

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung von ILD/Pneumonitis und zur Erkennung früher Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis sind in Abschnitt 4.4 der Produktinformation enthalten. • Hinweise zur Dosisanpassung und Empfehlungen zur Kortikosteroid-Behandlung für das Management des ILD-/Pneumonitis-Risikos sind in der SmPC in Abschnitt 4.2 enthalten. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und Patientenkarte 	
<p>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)</p>	<p>Routine-Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikoreduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der LVEF sind in der SmPC Abschnitt 4.4 enthalten. • Hinweise zur Dosisanpassung für das Management des Risikos einer LVEF sind in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	keine
Wichtige potenzielle Risiken		
<p>Embryofetale Toxizität</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikoreduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der 	keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Schwangerschaft und zur Verwendung von Verhütungsmitteln sind in Abschnitt 4.4 und 4.6 der SmPC enthalten.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine 	
Produktverwechslungsbedingter Medikationsfehler	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.6 der Fachinformation <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikoreduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal 	keine
Fehlende Informationen		
Verwendung bei Patient*innen mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikoreduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine 	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse von Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten bei mind. 10 Proband*innen mit moderater Leberfunktionsstörung aus laufenden klinischen Studien der Phase II oder Phase III
Langzeit-Sicherheit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikoreduktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine 	keine
<p>Quelle: (2) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation, so dass keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bestehen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der EPAR-Produktinformation, dem RMP sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten Informationen hinausgehen (1, 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, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die EPAR-Produktinformation sowie die Zusammenfassung des RMP von Enhertu[®] herangezogen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
2. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Risk management plan summary. 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	Praxisklinische Betreuung 2 h	„Ehertu muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. (...) Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Ehertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden.“	Ja
2	Infusion (mind. 10 min)	„Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die	Ja

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)
		<i>nachfolgenden Dosen von Enhertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden.“</i>	
3	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	<i>„Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden.“</i>	Ja
Quelle: (1) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Information ist vorläufig, da die aktualisierte Produktinformation zu Trastuzumab-Deruxtecan noch nicht offiziell verfügbar ist. Die entsprechende deutsche Fachinformation besitzt den Stand von Juli 2022 (2).

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.

Die in Tabelle 3-22 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

Stand: 3. Quartal 2022 (3)

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. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
2. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®, Stand Juli 2022.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2022.