

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

*Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen
Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes
Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben*

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

Stand: 31.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
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	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	109
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Verordnungsanteile in der dritten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms in Deutschland	16
Tabelle 3-2: Diagnostik und Staging beim Magenkarzinom	24
Tabelle 3-3: Klassifikation des Magenkarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien.....	25
Tabelle 3-4: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 7. und der 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien	26
Tabelle 3-5: Modifiziertes HER2/neu-Immunoscoreing beim Magenkarzinom	30
Tabelle 3-6: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland (ICD-10 C16).....	37
Tabelle 3-7: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2017/2018	38
Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Magenkarzinomen (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019	41
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Magenkarzinomen (ICD-10 C16) für Deutschland für die Jahre 2020 bis 2027	42
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-11: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III für das Bezugsjahr 2023.....	46
Tabelle 3-12: Kumulative Inzidenzen für die Progression zu UICC-Stadium IV in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression	46
Tabelle 3-13: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen.....	47
Tabelle 3-14: HER2-Positivitätsrate bei Patient*innen mit Magenkarzinom in Deutschland.....	48
Tabelle 3-15: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV	49
Tabelle 3-16: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation.....	51
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	52
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-23: 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten	82
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	87
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-27: Dosisreduktionsschema	102
Tabelle 3-28: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	102
Tabelle 3-29: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	112
Tabelle 3-30: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	112
Tabelle 3-31: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion.....	113
Tabelle 3-32: Wichtige potentielle Risiken – Embryofetale Toxizität	114
Tabelle 3-33: Wichtige potentielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung	114
Tabelle 3-34: Fehlende Information – Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	114
Tabelle 3-35: Fehlende Information – Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Langzeitsicherheit	115
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anatomie des Magens und Klassifizierung von Karzinomen des GEJ	20
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Bestimmung des HER2-Status	29
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2017/2018 je 100.000	38
Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2016-2018.....	39
Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard)	40
Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (acquired immune deficiency syndrome)
AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best supportive care
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate)
CDH	Cadherin
CEP17	Zentromerregion des Chromosoms 17 (centromeric region of chromosome 17)
CISH	Chromogen-In-Situ-Hybridisierung
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTNNA1	Catenin-alpha-1
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
e.V.	Eingetragener Verein
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
FIGC	Familiäres intestinales Magenkarzinom (familial intestinal gastric cancer)
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GAPP	Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastro-esophageal junction)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom (hereditary diffuse gastric cancer)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	International unit
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NET	Neuroendokriner Tumor
NIU	Nicht-Interventionelle Untersuchung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
p.o.	Per os
PS	Performance status

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SISH	Silber-In-Situ-Hybridisierung
STROSA	Standardized reporting of secondary data analyses
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
US	Vereinigte Staaten (United States)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
VK	Verkaufspreis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu[®]) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für T-DXd als Monotherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Trifluridin/Tipiracil kommt neben den zuvor nicht genutzten Therapien als zusätzliche Therapieoption ab der dritten Therapielinie in Betracht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 12. Mai 2021 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu T-DXd im Anwendungsgebiet zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderungen 2021-B-071 und 2021-B-066) (2, 3).

Die zVT für T-DXd als Monotherapie im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit einer Trastuzumab-basierten Therapie erhalten haben“ wurde vom G-BA wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2021-B-071) (2):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel)

Dieser Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Die zVT für T-DXd als Monotherapie im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden“ ist vom G-BA wie folgt festgelegt worden (Beratungsanforderung 2021-B-066) (3):

- Trifluridin/Tipiracil

Dieser Festlegung des G-BA wird in Teilen gefolgt.

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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit einer Trastuzumab-basierten Therapie erhalten haben“ wurde die zVT für Patient*innen in der Zweitlinien-Therapie vom G-BA wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2021-B-071) (2):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel)

Die genannten Komparatoren werden vom G-BA als gleichermaßen geeignet angesehen. Daiichi Sankyo folgt dieser Festlegung der zVT für die zweite Therapielinie.

Für die „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-Therapie, behandelt wurden“ (Beratungsanforderung 2021-B-066) benennt der G-BA für das zum Zeitpunkt der Beratung vorläufig geplante Label Trifluridin/Tipiracil als alleinige zVT für Patient*innen in der Drittlinien-Therapie. Dieser Festlegung wird nur in Teilen gefolgt.

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

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

Hinsichtlich der Kriterien 1 bis 3 des § 6 im 5. Kapitel der Verfo des G-BA ist die Bestimmung der zVT durch den G-BA aus Sicht von Daiichi Sankyo grundsätzlich nachvollziehbar (2, 3). Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4, d. h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Im Hinblick darauf stellt Trifluridin/Tipiracil aus Sicht von Daiichi Sankyo ab der dritten Therapielinie nicht die alleinige Standardtherapie dar, sondern vielmehr eine zusätzliche Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der zuvor nicht genutzten Therapieoptionen. Die zuvor nicht genutzten Therapieoptionen ergeben sich aus der Festlegung der zVT durch den G-BA für die zweite Therapielinie.

Aus Sicht von Daiichi Sankyo ergibt sich für die Therapiesituation nach zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, somit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Trifluridin/Tipiracil als zVT.

Die Auffassung von Daiichi Sankyo zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse begründet sich im Wesentlichen darauf, dass:

5. eine Standardtherapie zur zielgerichteten Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ nach der Erstlinie fehlt
6. zuvor ungenutzte, nicht gegen HER2-gerichtete Therapieoptionen ab der dritten Therapielinie einen Stellenwert besitzen
7. der medizinische Nutzen insbesondere von Irinotecan – aber auch von anderen Therapien – bei Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden, durch Studien belegt ist
8. von den Fachgesellschaften ab der dritten Therapielinie eine patientenindividuelle Therapie empfohlen wird und Trifluridin/Tipiracil dabei eine von mehreren Optionen darstellt
9. im Versorgungsalltag bei Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden, neben Trifluridin/Tipiracil weitere Therapien zur Behandlung des HER2-positiven Magenkarzinoms relevant sind.

Die einzelnen Aspekte werden im Folgenden näher erläutert.

1. Fehlen einer Standardtherapie zur zielgerichteten Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ

Eine Standardtherapie zur Behandlung von Patient*innen mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie fehlt. Bislang steht nur für die Erstlinie eine zielgerichtete Therapie zur Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ zur Verfügung. Eine adäquate zVT für das HER2-gerichtete DXd-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DXd als Monotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet somit nicht bestimmt werden; es muss auf Therapien zurückgegriffen werden, die nicht spezifisch gegen HER2 gerichtet sind. Aufgrund des Zulassungsstatus kommen Ramucirumab (ab der zweiten Therapielinie) sowie

Trifluridin/Tipiracil (ab der dritten Therapielinie) in Betracht (4, 5). Zudem werden die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) vom G-BA im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes bei Patient*innen, die eine Vorbehandlung mit einer Trastuzumab-basierten Therapie erhalten haben, als geeignet erachtet (2). Weder Irinotecan, Docetaxel noch Paclitaxel (als Monotherapie) sind in dieser Therapiesituation formal laut Fachinformation zugelassen (6-8). Dennoch ist der Off-Label-Einsatz als Monotherapie bei Patient*innen mit Magenkarzinom, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist, gemäß der Bewertung der Expertengruppe Off-Label des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM) auf Grundlage der wissenschaftlichen Evidenz für alle drei Substanzen gerechtfertigt (9).

2. Stellenwert von zuvor ungenutzten, nicht gegen HER2-gerichtete Therapieoptionen

Die Wahl einer geeigneten Therapieoption zur Behandlung des HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ nach zwei oder mehr Therapien hängt von zahlreichen patientenindividuellen Faktoren ab. So sind neben Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Kontraindikationen unter anderem der Patientenwunsch und das Therapieziel zu berücksichtigen (10). Prinzipiell kommen in dieser Therapiesituation unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien, die zuvor ungenutzten, nicht gegen HER2-gerichteten Therapieoptionen nach Maßgabe des Arztes in Betracht (10-12).

Dem Therapiealgorithmus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für das Magenkarzinom entsprechend wird bei Rezidiv/Refraktärität nach mindestens zwei Vortherapien der Einsatz von Trifluridin/Tipiracil empfohlen (13). Dies entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil, das Patient*innen umfasst, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen behandelt wurden (5). Somit stellt eine Behandlung mit zwei Vortherapien gemäß Zulassung und Leitlinienempfehlungen nur die Minimalanforderung für den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil dar. Die Anwendung ist nicht auf die Drittlinie beschränkt und ein Einsatz in späteren Therapielinien generell möglich. Dies ist auch vor dem Hintergrund relevant, dass Trifluridin/Tipiracil zwar zu einer signifikanten Krankheitsstabilisierung gegenüber best supportive care (BSC) führt, eine Remission jedoch nur selten erreicht wird (14). Ein Therapieansprechen wurde in der pivotalen Studie TAGS lediglich bei 4 % der Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe gegenüber 2 % im Vergleichsarm beobachtet (14). Wird in der Drittlinie eine Remission als Therapieziel angestrebt, sind demnach andere Therapien nach Maßgabe des Arztes in Erwägung zu ziehen. Dies gilt auch für Patient*innen, die nach Ermessen des Arztes oder der Ärztin aus anderen Gründen, beispielsweise Unverträglichkeit einer oralen Therapie, nicht für eine Drittlinien-Therapie mit Trifluridin/Tipiracil infrage kommen.

Ebenso sollte Patient*innen mit Rezidiv/Refraktärität nach Trifluridin/Tipiracil in späteren Therapielinien eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der zuvor ungenutzten, nicht gegen HER2-gerichteten Therapieoptionen angeboten werden. Es ist davon auszugehen, dass dies zahlreiche Patient*innen mit Progress nach einer Therapie mit

Trifluridin/Tipiracil betrifft: In der pivotalen Studie zu Trifluridin/Tipiracil erhielt etwa ein Viertel der mit Trifluridin/Tipiracil therapierten Patient*innen nach Studienende mindestens eine weitere systemische Anti-Tumor-Therapie, darunter auch Ramucirumab-haltige Regime (14). Dies verdeutlicht, dass nicht alle Patient*innen mit Rezidiv/Refraktärität nach Trifluridin/Tipiracil ausschließlich BSC erhalten.

3. Evidenz zu Irinotecan und anderen Therapien in der Drittlinie

Es liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor, die insbesondere für Irinotecan – aber auch für andere Therapien – die Wirksamkeit und Sicherheit ab der dritten Therapielinie belegen (15-19). Beispielsweise konnte im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie bei 202 Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nach mindestens einer Vortherapie gezeigt werden, dass sowohl Irinotecan als auch Docetaxel als Salvage-Chemotherapie zusätzlich zu BSC das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) gegenüber alleiniger BSC signifikant verlängern. 54 Studienteilnehmer*innen hatten zuvor bereits zwei Chemotherapieeregime erhalten; ein Überlebensvorteil bestand auch für diese Subgruppe (19).

4. Empfehlung der Fachgesellschaften zur patientenindividuellen Therapie

In der Stellungnahme zur Bestimmung der zVT ab der dritten Therapielinie des metastasierten Magenkarzinoms empfehlen die Fachgesellschaften ausdrücklich „[...] eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Trifluridin/Tipiracil.“ (10). Die Fachgesellschaften betonen zudem, dass „[...] es keinen eigenen Standard für HER2-positive Adenokarzinome“ gibt. Die in der Stellungnahme der Fachgesellschaften fehlende Aufzählung aller pharmakologischen Möglichkeiten, die für eine patientenindividuelle Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ab der dritten Linie infrage kommen, kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass mehr Substanzen als Trifluridin/Tipiracil gemeint sind. Eine einzelne Therapieoption erfüllt nicht den Anspruch „patientenindividuell“ sein zu können und es ist auch keine „Maßgabe des Arztes“ mehr möglich. Zudem wird Trifluridin/Tipiracil in der Onkopedia-Leitlinie als eine orale Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen empfohlen (13). Trifluridin/Tipiracil stellt somit in der Drittlinie nicht die alleinige Standardtherapie dar, denn neben dieser oralen Therapieoption gibt es weitere intravenöse Optionen. Die Fachgesellschaften stellen in ihrer Stellungnahme deutlich heraus, dass die Therapieentscheidung von vielen Faktoren abhängt und daher individuell erfolgt (10): „Bei rezidivierender, refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei Vortherapien richtet sich die patientenindividuelle Therapie nach dem Allgemeinzustand der Patient*innen, der Komorbidität, den Erfahrungen mit der bisherigen Therapie und dem Therapiewunsch.“

5. Relevanz verschiedener Therapien zur Behandlung des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms im Versorgungsalltag

Bei der Festlegung der zVT ist der Stellenwert der jeweiligen Therapie im Versorgungsalltag zu berücksichtigen, da die Verordnungshäufigkeit den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspiegelt. Um den Stellenwert verschiedener Behandlungsoptionen in der dritten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms im Versorgungskontext zu bewerten, wurden bereits verfügbare

Versorgungsdaten aus einer aktuellen Marktforschungsanalyse herangezogen (20). Im Rahmen dieser Analyse wurde das Verordnungsverhalten von insgesamt 60 Ärztinnen und Ärzten der Fachbereiche Onkologie/medizinische Onkologie und Gastroenterologie/Gastroonkologie aus verschiedenen Versorgungsbereichen und Regionen Deutschlands anhand von Fragebögen erfasst, die im Zeitraum März 2022 bis Mai 2022 beantwortet wurden. Ausgewertet wurden Daten zu 121 Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Magenkarzinom in der Drittlinie. Den Ergebnissen der Marktforschungsanalyse zufolge spielen in dieser Therapiesituation neben Trifluridin/Tipiracil auch andere Therapien eine große Rolle: So werden häufig Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluorouracil sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt (Tabelle 3-1). Dies verdeutlicht, dass Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten HER2-positiven Magenkarzinom aktuell nicht den alleinigen Standard in der Therapiesituation nach zwei oder mehr vorherigen Therapien darstellt und bei der Therapieentscheidung patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.

Tabelle 3-1: Verordnungsanteile in der dritten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms in Deutschland

Therapieregime	Verordnungsanteil in Deutschland (Erhebungszeitraum 03/2022 – 05/2022) ^a
Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie	31 %
Irinotecan+Fluorouracil	19 %
Ramucirumab+Paclitaxel	15 %
Irinotecan-Monotherapie	9 %
Ramucirumab-Monotherapie	5 %
Trastuzumb+Chemotherapie	5 %
Trastuzumab-Monotherapie	4 %
Fluorouracil+platinbasierte Chemotherapie +/- sonstige Chemotherapie	3 %
Sonstige	3 %
Doxetaxel-Monotherapie	2 %
Paclitaxel-Monotherapie	2 %
Sonstige Ramucirumab-basierte Therapie	2 %
Sonstige Trifluridin/Tipiracil-basierte Therapie	1 %
a: Bezogen auf eine Gesamtzahl von 121 Patient*innen Quelle: (20)	

Fazit

Bislang gibt es keine zielgerichtete HER2-spezifische Standardtherapie zur Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie. Zur Bestimmung der zVT für T-DXd als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet muss auf nicht gegen HER2-gerichtete Therapien zurückgegriffen werden (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ab der zweiten Therapielinie;

zusätzlich Trifluridin/Tipiracil ab der dritten Therapielinie). Nach zwei oder mehr Vortherapien besitzen die zuvor jeweils ungenutzten Therapieoptionen einen Stellenwert in der folgenden Therapielinie. Neben Trifluridin/Tipiracil ist insbesondere für Irinotecan – aber auch für andere Therapien – Evidenz zum medizinischen Nutzen für den Einsatz ab der dritten Therapielinie vorhanden. Die Therapieentscheidung ist stark von individuellen Faktoren abhängig. So wird von den Fachgesellschaften eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Trifluridin/Tipiracil empfohlen. Dabei stellt Trifluridin/Tipiracil bei Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden, jedoch nicht die einzige Therapieoption dar, was sich auch im Verordnungsverhalten der Ärzt*innen widerspiegelt: In der dritten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms werden im deutschen Versorgungsalltag bislang überwiegend Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluorouracil eingesetzt. Unter Berücksichtigung der vier Kriterien zur Herleitung der zVT nach § 6 Abs. 3 Verfo für erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, ergibt sich somit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zVT. Trifluridin/Tipiracil kommt aufgrund seines Zulassungsstatus ab der dritten Therapielinie als zusätzliche Therapieoption neben den zuvor nicht genutzten Therapien in Betracht.

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 zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation von T-DXd bzw. den Fachinformationen der jeweiligen genannten Wirkstoffe entnommen. Als Grundlage für die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1 dienen die Niederschriften der Beratungsgespräche (Beratungsanforderungen 2021-B-071 und 2021-B-066). Zur Beschreibung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurden zudem die schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie die DGHO, indikationsspezifische Leitlinien, Primärliteratur und Ergebnisse einer aktuellen Marktforschung herangezogen.

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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12. Mai 2021 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-071). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12. Mai 2021 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-066). 2021.
4. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
5. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® 15 mg/6,14 mg und 20 mg/8,19 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2020.
6. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2022.
7. Puren Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2022.
8. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist. Bearbeitungsstand 24.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_Magen-Oesophagus-Ca.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.11.2022]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-066 Trastuzumab-Deruxtecan. 2020.
11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022.
12. Hacker U, Lordick F. Aktuelle Standards in der Therapie des Magenkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140:1202-5.
13. Lordick F, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, Faber G, et al. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom, Stand: August. 2022. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@_guideline/html/index.html. [Zugriff am: 30.11.2022]
14. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1437-48.

15. Chan WL, Lam KO, So TH, Lee VH, Kwong LD. Third-line systemic treatment in advanced/metastatic gastric cancer: a comprehensive review. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919859990.
16. Fukuchi M, Kuwabara K, Ishiguro T, Kumagai Y, Ishibashi K, Mochiki E, et al. Efficacy of Irinotecan as Third-line Chemotherapy for Unresectable or Recurrent Gastric Cancer. *In vivo (Athens, Greece).* 2020;34(2):903-8.
17. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G, Makiyama C, Matsushita Y, Shirakawa T, et al. Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2018;21(3):464-72.
18. Nishimura T, Iwasa S, Nagashima K, Okita N, Takashima A, Honma Y, et al. Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2017;20(4):655-62.
19. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(13):1513-8.
20. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Marktforschungsanalyse „HER2+ aGC – Demand Study“ 2022.

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.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1).

Definition und Krankheitsbeschreibung: Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ)

Unter dem Begriff Magenkarzinom werden bösartige Neubildungen zusammengefasst, die in den proximalen Abschnitten des Magens (subkardial), im mittleren Drittel (Fundus, Korpus) sowie im distalen Magen (Antrum, Pylorus) ihren Ursprung haben (2, 3) (Abbildung 3-1).

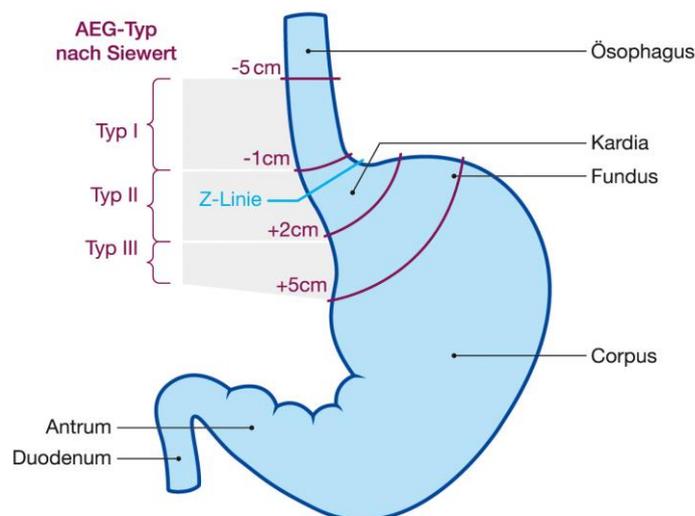


Abbildung 3-1: Anatomie des Magens und Klassifizierung von Karzinomen des GEJ

Abkürzungen: AEG: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs; GEJ: Gastroösophagealer Übergang

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (4)

Gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – German Modification, ICD-10-GM-2022) sind unter der Codierung C16.- „Bösartige Neubildung des Magens“ auch Karzinome des GEJ gelistet, die im Magenmund (Kardia) entstehen (C16.0) (2).

Die Kardia markiert den Übergang von der zweischichtigen Ösophagusmuskelwand zur dreischichtigen Muskulatur der Magenwand. Sie dient als Bezugspunkt für die anatomische Klassifizierung von Karzinomen des GEJ, wobei nach Siewert entsprechend der Lokalisation drei Typen unterschieden werden (Abbildung 3-1) (5-8):

- Typ I: Zentrum des Tumors 1 bis 5 cm oberhalb der Kardia (Ursprung im distalen Ösophagus, Infiltration der Kardia von oben), als Bezugspunkt wird die sogenannte Z-Linie herangezogen
- Typ II: Zentrum des Tumors innerhalb der Kardia (Kardiakarzinom im eigentlichen Sinne)
- Typ III: Zentrum des Tumors 2 bis 5 cm unterhalb der Kardia (subkardiales Magenkarzinom, Infiltration der Kardia/des distalen Ösophagus von unten).

Für die Therapieentscheidung ist die Klassifizierung nach Siewert im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht relevant, da bei Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ im fortgeschrittenen Stadium generell eine palliative Chemotherapie indiziert ist, um eine Tumorverkleinerung zu erzielen (9).

In 90 bis 95 % der Fälle handelt es sich bei bösartigen Neubildungen des Magens um Adenokarzinome. Die übrigen 5 bis 10 % der Fälle umfassen seltenere, nicht-epitheliale Formen des Magenkarzinoms, die von den Adenokarzinomen abzugrenzen sind: Hierzu zählen gastrointestinale Stromatumore (GIST), extranodale Marginalzonenlymphome sowie neuroendokrine Tumore (NET) (10-14).

Das Magenkarzinom stellt eine sowohl intertumoral als auch intratumoral histologisch äußerst heterogene Erkrankung dar, wobei innerhalb eines Tumors mehrere histologische Phänotypen gleichzeitig vorliegen können (3, 15). Verschiedene Klassifikationssysteme dienen der Charakterisierung. In Deutschland gebräuchlich sind unter anderem die Klassifikation nach Laurén sowie die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (3, 15-17).

Die Klassifikation nach Laurén unterscheidet zwei verschiedene Subtypen sowie einen unbestimmbaren oder Mischtyp (3, 8, 16):

- intestinaler Typ (~54 %)
- diffuser Typ (~32 %)
- Mischtyp/unbestimmbar (~15 %)

Karzinome des intestinalen Typs sind meist gut differenziert und besitzen Drüsenstrukturen. Die Bezeichnung „intestinal“ beruht auf ihrer Ähnlichkeit zu kolorektalen Adenokarzinomen. Karzinome des diffusen Typs sind hingegen schlecht differenziert. Sie bestehen aus einzelnen Tumorzellen bzw. wenig kohäsiven Tumorherden ohne Drüsenstrukturen (8). Kann keine eindeutige Zuordnung zu einem der beiden Subtypen erfolgen, werden die entsprechenden Karzinome als unbestimmbarer oder Mischtyp klassifiziert.

Die Klassifikation der WHO ist an die histologische Klassifikation anderer gastrointestinaler Tumore wie die der Kolorektalkarzinome angelehnt und unterscheidet eine Vielzahl von Subtypen, wobei auch sehr seltene Formen berücksichtigt werden (15, 17). Zu den vier maßgeblichen Typen zählen die folgenden histologischen Muster (3):

- tubulär
- papillär
- muzinös
- gering kohäsiv (einschließlich des Siegelringzellkarzinoms)

Dabei entsprechen tubuläre und papilläre Karzinome in etwa dem intestinalen Typ der Laurén-Klassifikation und gering kohäsive Karzinome dem diffusen Typ, welcher durch einen hohen Anteil an Siegelringzellen gekennzeichnet ist (8, 18).

Inwieweit der histologische Phänotyp die Prognose und das Therapieansprechen beeinflusst, ist nicht abschließend geklärt (15). Siegelringzellkarzinome scheinen jedoch vermehrt mit einer Chemotherapieresistenz verbunden zu sein und sollten multimodal behandelt werden (18).

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese des Magenkarzinoms folgt einem mehrstufigen Prozess und verläuft über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen (3, 19). Die Erkrankung ist multifaktoriell bedingt und wird sowohl durch genetische als auch durch erworbene Risikofaktoren begünstigt (3). Als wichtigster Risikofaktor gilt die chronische Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter (H.) pylori* (3, 8, 15). Dabei führen die chronischen, entzündlichen Prozesse an der Mukosa unter bestimmten Voraussetzungen zu einer atrophischen Gastritis, die über eine intestinale Metaplasie letztendlich zu einem Adenokarzinom fortschreiten kann (8, 15).

Generell ist das Risiko bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwistern, Kindern), ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken, im Vergleich zur Normalbevölkerung um das zwei- bis dreifache erhöht. Ist mehr als ein Verwandter ersten Grades betroffen, steigt das Risiko um das zehnfache (20). Insgesamt zeigen rund 10 % der Magenkarzinomfälle eine familiäre Häufung; bei jedoch nur 1 bis 3 % der Patient*innen liegen Keimbahnmutationen und somit hereditäre Magenkarzinome im eigentlichen Sinne vor (15, 20). Die seltenen, hereditären Formen des Magenkarzinoms werden in drei Gruppen unterteilt: Hereditäres diffuses Magenkarzinom (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) mit Mutationen im Cadherin (CDH)-1- oder im Catenin-alpha-1 (CTNNA1)-Gen, familiäres intestinales

Magenkarzinom (familial intestinal gastric cancer, FIGC) und gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens (GAPP) (15, 20).

Bei den erworbenen Risikofaktoren spielen Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. So sind Tabakrauchen, Alkoholkonsum, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie eine salzreiche Ernährung und eine geringe Obst- und Gemüsezufuhr mit der Entstehung von Magenkarzinomen assoziiert. Auch das Vorliegen einer perniziösen Anämie und vorangegangene Magenoperationen sind mit einem erhöhten Risiko für Magenkarzinome verbunden. Das Risiko steigt zudem mit zunehmendem Alter (3, 8, 15, 20). Während die genannten Risikofaktoren insbesondere mit der Entwicklung von Magenkarzinomen, die nicht in der Kardia lokalisiert sind, in Verbindung gebracht werden, gilt für die Entstehung von Adenokarzinomen des GEJ eine Assoziation mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit als wahrscheinlich (3, 20). Zudem wird ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Adenokarzinomen des GEJ und Übergewicht bzw. Adipositas diskutiert. Jedoch ist die Datenlage hier teilweise widersprüchlich (8, 20).

Symptomatik/Klinische Symptome

In frühen Stadien des Magenkarzinoms verläuft die Erkrankung meist symptomlos. Rund 80 % der Patient*innen bleiben über einen langen Zeitraum asymptomatisch (20). Treten Beschwerden auf, ist das Magenkarzinom häufig schon lokal fortgeschritten oder metastasiert. Charakteristisch sind unspezifische gastrointestinale Symptome (3, 20):

- Schluckstörungen (Dysphagie)
- Beschwerden im Oberbauch wie Schmerzen, Völlegefühl und Übelkeit (Dyspepsie)
- rezidivierendes Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- frühes Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust
- Zeichen einer gastrointestinalen Blutung
- unklare Eisenmangelanämie
- Schmerzen im Epigastrium
- Symptome metastatisch betroffener Organe (unter anderem Leberkapselschmerz, Ileussyndrome bei Peritonealkarzinose, etc.)

Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Symptome gilt als Alarmsignal, woraufhin eine endoskopische Untersuchung mit Entnahme von Biopsien veranlasst werden sollte (20).

Geschlechts-/altersspezifische Besonderheiten

Magenkarzinome treten bei Männern doppelt so häufig auf wie bei Frauen: Männliches Geschlecht zählt somit zu den prädisponierenden, genetischen Faktoren (3, 15).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen zudem in der Häufigkeit des Auftretens der histologischen Subtypen. So ist der diffuse Subtyp bei Personen im jüngeren Lebensalter und bei Frauen verbreiteter, während der intestinale Subtyp bei Personen im höheren Lebensalter und bei Männern häufiger vorkommt (3).

Diagnostik und Krankheitsverlauf

Diagnose und Screening

Untersuchungen zur diagnostischen Abklärung eines Magenkarzinoms erfolgen in der Regel nur bei einem konkreten Verdacht. Ein bevölkerungsbasiertes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenkarzinomen wird in Deutschland derzeit nicht empfohlen, da die Inzidenz gegenüber anderen geografischen Regionen vergleichsweise gering ist (3, 20). Eine Ausnahme stellen Familien dar, die die Kriterien eines HDGC erfüllen (20). Zudem sollte Patient*innen mit fortgeschrittener Atrophie und intestinaler Metaplasie des Magens eine endoskopische Überwachung angeboten werden (20).

Goldstandard in der Diagnostik des Magenkarzinoms ist die „Magenspiegelung“ (Ösophagogastroduodenoskopie), bei der die Speiseröhre (Ösophagus), der Magen sowie der Zwölffingerdarm (Duodenum) endoskopisch untersucht werden. Mithilfe einer hochauflösenden Videoendoskopie lassen sich verdächtige Läsionen der Mukosa erkennen, die anhand von gleichzeitig gewonnenen Biopsien histologisch aufgearbeitet werden sollten. Um die Detektion von Magenfrühkarzinomen als auch die Erkennung von präneoplastischen Mukosaläsionen zu verbessern, kann die Chromoendoskopie eingesetzt werden (20).

Die histologische Untersuchung des Gewebes erfolgt unter Einhaltung eines Vier-Augen-Prinzips anhand von mehreren Biopsien. Die empfohlene Anzahl der zu untersuchenden Proben richtet sich nach Art und Größe der suspekten Läsionen und beträgt im Minimum acht (Verdacht auf ein Malignom des Magens) bis 15 Biopsien (Lymphomverdacht) (20).

Zur Sicherung der Diagnose, zur Bestimmung des Krankheitsstadiums und zur Therapieplanung werden weitere Untersuchungen durchgeführt, die in Tabelle 3-2 dargestellt sind.

Tabelle 3-2: Diagnostik und Staging beim Magenkarzinom

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	Fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie
Endoskopische Ultraschalluntersuchung	Zur Bestimmung der Ausdehnung des Primärtumors; zur Therapieplanung bei lokalisierter Erkrankung
CT Thorax, Abdomen und Becken mit Kontrastmittel	Zur Detektion von Metastasen in Leber, Lunge oder Bauchfell (Peritoneum)
Sonografie Abdomen	Ergänzend zur Computertomografie

Untersuchung	Anmerkung
Sonografie Hals	Bei Adenokarzinomen des GEJ
Laparoskopie mit Zytologie	Zur Detektion peritonealer Metastasen; zur Therapieplanung bei lokal fortgeschrittener resektabler Erkrankung (cT3/cT4)
Abkürzungen: CT: Computertomografie; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon Quellen: (3, 15, 20)	

Stadieneinteilung

Die Bestimmung des Krankheitsstadiums erfolgt anhand der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation maligner Tumoren, die in Zusammenarbeit mit der Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben wird (3, 21). Die Klassifikation entspricht der des Manual for Staging of Cancer des American Joint Committee on Cancer (AJCC). In Tabelle 3-3 ist die Klassifikation des Magenkarzinoms gemäß den UICC/AJCC-TNM-Kriterien zusammengefasst. Die Beurteilung basiert auf der Ausdehnung des Primärtumors (T, Tumor), der Beteiligung benachbarter Lymphknoten (N, Nodi lymphatici) sowie dem Ausmaß der Metastasierung (M, Metastasen). Die korrespondierenden UICC-Stadien gemäß der 7. und 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien sind in Tabelle 3-4 dargestellt. In Europa wird aktuell die 8. Edition verwendet. Für das metastasierte Stadium (UICC-Stadium IV) haben sich zwischen der 7. und der 8. Edition keine Änderungen ergeben.

Tabelle 3-3: Klassifikation des Magenkarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszerale Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerale Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
N	Regionale Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie
Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; M: Fernmetastasen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor; UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (3, 20, 21)	

Tabelle 3-4: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 7. und der 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien

UICC-Stadium	7. Edition			8. Edition		
	T	N	M	T	N	M
IA	T1	N0	M0	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0	T2	N0	M0
	T1	N1	M0	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0	T3	N0	M0
	T2	N1	M0	T2	N1	M0
	T1	N2	M0	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0	T3	N1	M0
	T2	N2	M0	T2	N2	M0
	T1	N3	M0	T1	N3a	M0
IIIA	T4a	N1	M0	T4b	N1	M0
	T3	N2	M0	T4a	N1	M0
	T2	N3	M0	T4a	N2	M0
				T3	N2	M0
				T2	N3a	M0
IIIB	T4b	N0	M0	T4b	N1	M0
	T4b	N1	M0	T4b	N2	M0
	T4a	N2	M0	T4a	N3a	M0
	T3	N3	M0	T3	N3a	M0
				T2	N3b	M0
				T1	N3b	M0
IIIC	T4b	N2	M0	T4b	N3a	M0
	T4b	N3	M0	T4b	N3b	M0
	T4a	N3	M0	T4a	N3b	M0
				T3	N3b	M0
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes T	jedes N	M1

Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; M: Fernmetastasen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor;
UICC: Union for International Cancer Control
Quellen: (3, 21, 22)

Prognose

Das Magenkarzinom stellt eine prognostisch ungünstige Krebserkrankung dar. Rund 40 % der Patient*innen versterben innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung (3). Die Überlebenschancen haben sich in den letzten Jahren zwar verbessert, dennoch liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland aktuell lediglich bei 37 % für Frauen und bei 34 % für Männer (23). Patient*innen, die die ersten fünf Jahre nach der Diagnose überleben, haben eine gute Prognose; krebsbedingte Todesfälle treten dann kaum noch auf (3). Allerdings hängen die Heilungschancen entscheidend vom Stadium bei Diagnose ab: Eine kurative Behandlung ist lediglich in frühen und lokal begrenzten Stadien (UICC-Stadien I-III) möglich. Patient*innen

mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (metastasiert, UICC-Stadium IV) kann nur eine palliative Therapie angeboten werden (3). In dieser Therapiesituation beträgt das mediane OS bei Durchführung einer Kombinations-Chemotherapie rund ein Jahr; wird nur supportiv behandelt, versterben die Patient*innen innerhalb von drei bis vier Monaten (15).

Bezüglich der Prognose bestehen Unterschiede zwischen asiatischen und westlichen Patient*innen. So sind die absoluten Überlebenschancen bei asiatischen Patient*innen mit Magenkarzinom insgesamt höher. Dies ist jedoch nicht direkt auf ethnische Unterschiede im Therapieansprechen zurückzuführen, sondern vielmehr darauf, dass die Erkrankung bei asiatischen Patient*innen oft frühzeitig erkannt wird. Aufgrund der höheren Inzidenz des Magenkarzinoms in Asien im Vergleich zu westlichen Ländern ist das Screening asymptomatischer Patient*innen in Asien verbreitet. So existieren beispielsweise in Japan und Korea populationsbasierte Screening-Programme, wodurch die tumorbedingte Mortalität in diesen Ländern deutlich reduziert werden konnte (15). Da die Diagnose bei asiatischen Patient*innen frühzeitig gestellt wird, befinden sich die Betroffenen zu Beginn der Therapie meist in einem besseren Allgemeinzustand als westliche Patient*innen. Dies verdeutlicht eine Meta-Analyse von 25 Studien zur Behandlung des Magenkarzinoms: Teilnehmer*innen in asiatischen Studien hatten tendenziell einen besseren Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) als validierte Messgröße zur Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens als die Teilnehmer*innen der nicht-asiatischen Studien. In Bezug auf andere Baseline-Charakteristika ähnelten sich die Populationen hingegen (24). Die prognostische Bedeutung des ECOG-PS bei Patient*innen mit Magenkarzinom konnte im Rahmen einer weiteren Meta-Analyse aus 21 Studien bestätigt werden. Der Baseline-ECOG-PS korrelierte in dieser Analyse als einzige Variable signifikant mit dem OS bzw. dem progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS). Im Gegensatz dazu stellten weder die Region (asiatische Länder vs. nicht-asiatische Länder) noch krankheitsbeschreibende Faktoren wie die Tumorlokalisation oder –histologie signifikante prognostische Faktoren dar (25). Entscheidend für den Therapieerfolg ist somit nicht die Herkunft oder die ethnische Zugehörigkeit des Patienten oder der Patientin sondern der Zeitpunkt der Diagnose und der Allgemeinzustand bei Therapiebeginn.

Therapieziele und derzeitige Therapiestandards

Therapieziele

Der Therapieanspruch beim Magenkarzinom ist nur in frühen Stadien kurativ. In fortgeschrittenen Stadien (metastasiert, UICC-Stadium IV) kann lediglich palliativ behandelt werden (3). Palliativmedizin ist nach der Definition der WHO ein „Konzept zur Verbesserung der Lebensqualität von Patient*innen und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung assoziiert sind“. Palliativmedizin hilft „durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch die frühzeitige Erkennung, korrekte Bewertung und Behandlung der Patient*innen bei Schmerzen sowie anderen Beschwerden, seien sie körperlicher, psychosozialer und spiritueller Natur“ (26). Eine palliativ intendierte Therapie ist Teil eines palliativmedizinisch ausgerichteten Behandlungskonzepts und sollte deshalb diese Ziele berücksichtigen.

Die Lebensqualität beim metastasierten Magenkarzinom wird entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst. Eine systemische Chemotherapie, die Patient*innen in gutem Allgemeinzustand (ECOG–PS 0-1) angeboten werden sollte (20), kann die Symptomkontrolle verbessern und so eine Stabilisierung der Lebensqualität bewirken (27).

Das Ziel einer medikamentösen Krebstherapie in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist zudem auch eine Lebenszeitverlängerung. Jedoch sind hier die therapiebedingten Belastungen zu berücksichtigen, da chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Sensibilitätsstörungen (Neuropathie), Fieber, Schwäche oder Abgeschlagenheit die Patient*innen belasten und deren Lebensqualität beeinträchtigen (27).

Vor der Therapieentscheidung sollte daher eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patient*innen und möglicher therapieassoziierter Toxizitäten erfolgen; während der Therapie sollte die Situation regelmäßig unter Einbeziehung Betroffener und deren Angehöriger neu bewertet und gegebenenfalls angepasst werden. Eine Abwägung der Patienteninteressen für eine lebensverlängernde antitumorale Therapie einerseits und die palliativmedizinische Betreuung/Mitbetreuung in nicht-heilbarer Therapiesituation andererseits steht dabei im Vordergrund. (20).

Therapiestandards/-optionen

Die Therapie des Magenkarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium bei Diagnose. Im fortgeschrittenen Stadium (metastasiert, UICC-Stadium IV) gilt in der Erstlinien-Therapie bei Patient*innen mit gutem Allgemeinzustand (ECOG–PS ≤ 2) eine Kombinationschemotherapie als Mittel der Wahl – bei positivem HER2-Status wird diese um Trastuzumab ergänzt. Bei einem Progress erfolgte die Behandlung ab der zweiten Therapielinie bislang unabhängig vom HER2-Status. Eine Standardtherapie zur zielgerichteten Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie existiert nicht. Als Therapieoptionen werden in den deutschen Leitlinien bei Rezidiv/Refraktärität innerhalb von drei Monaten nach der Erstlinien-Therapie Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel und Ramucirumab bzw. Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel genannt. Bei Rezidiv/Refraktärität nach mindestens zwei Vortherapien kommt Trifluridin/Tipiracil als orale Therapieoption in Betracht, Irinotecan oder Taxane werden als intravenöse Therapie empfohlen (3, 11, 20, 28).

HER2 als Biomarker für die Therapieplanung

Der HER2 ist der einzige bislang bekannte Biomarker mit therapeutischer Relevanz in der Behandlung des Magenkarzinoms (20, 29). HER2 gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (epidermal growth factor receptor, EGFR), die zahlreiche Prozesse des Zellwachstums, der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung, der Zellmigration und Apoptose regulieren (30-32). Eine verstärkte Aktivierung von HER2 – durch Überexpression des HER2-Gens oder aufgrund anderer sekundärer genetischer Mechanismen – ist mit der Entwicklung verschiedener Tumoren assoziiert: Neben Magenkarzinomen ist auch für Ovarial-, Mamma-, Pankreas-, Kolorektal-, Lungen- sowie Endometriumkarzinome ein Zusammenhang beschrieben (30, 33). HER2 stellt somit eine gut definierte Zielstruktur für pharmakologische Antitumorthérapien dar. Da mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab eine in der

Erstlinie zugelassene, spezifisch gegen HER2-gerichtete Therapieoption in der palliativen Therapiesituation zur Behandlung von Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom zur Verfügung steht, sollten alle Magenkarzinome, die in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, auf HER2-Expression untersucht werden („Up-Front-Testung“) (20, 34).

Testung auf HER2

Der HER2-Status wird mittels Immunhistochemie (IHC) bzw. In-situ-Hybridisierung (ISH) bestimmt. Dabei wird eine HER2-Überexpression („HER2-Positivität“) – als Voraussetzung für eine Behandlung mit Anti-HER2-basierten Therapien – von der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als IHC3+ oder IHC2+ plus ISH+ definiert (Abbildung 3-2) (34-36).

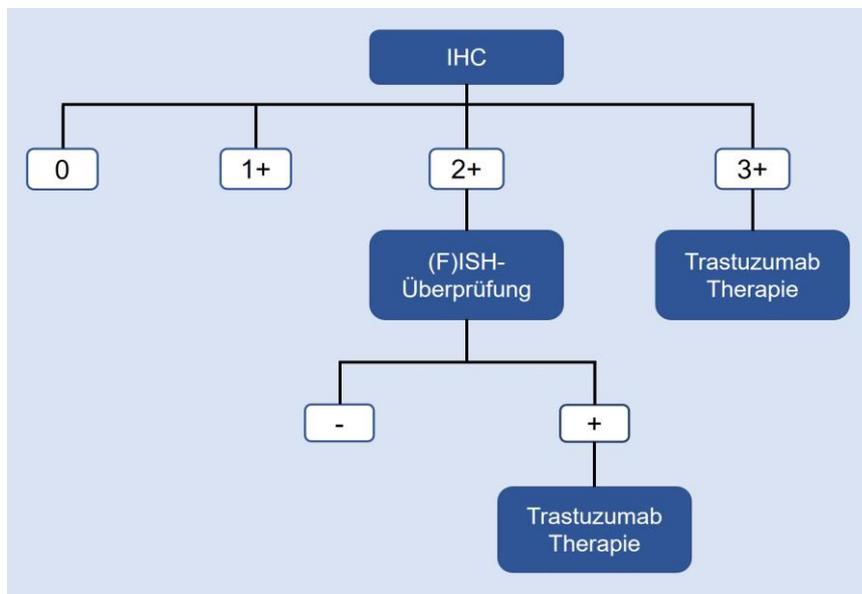


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Bestimmung des HER2-Status

Abkürzungen: (F)ISH: (Fluoreszenz)-In-situ-Hybridisierung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ICH: Immunhistochemie

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (34)

Zum Nachweis der HER2-Überexpression wird in der Regel zunächst eine IHC-Untersuchung durchgeführt. Hierfür können sowohl Gewebeproben aus endoskopischen Biopsien als auch aus chirurgischen Resektaten verwendet werden. In Abhängigkeit von der Intensität der ICH-Färbung wird ein Score von 0 bis 3+ vergeben (Tabelle 3-5) (34-36).

Tabelle 3-5: Modifiziertes HER2/neu-Immunoscoreing beim Magenkarzinom

Färbeintensität: IHC-Score	Resektatbeurteilung	Biopsiebeurteilung	HER2-Status
0	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in < 10 % der Tumorzellen	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in keiner (oder < fünf) der Tumorzellen	Negativ
1+	Sehr schwache Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Sehr schwache Membranfärbung in Tumorzellgruppen unabhängig vom Prozentsatz (\geq fünf Tumorzellen)	Negativ
2+	Schwache bis mittelgradige, komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Schwache bis mittelgradige, komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung unabhängig vom Prozentsatz (\geq fünf Tumorzellen)	Grenzwertig (ISH-Überprüfung erforderlich)
3+	Starke komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Starke komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung unabhängig vom Prozentsatz (\geq fünf Tumorzellen)	Positiv
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung Quellen: (34-36)			

In Fällen, in denen die IHC kein eindeutiges Ergebnis liefert (IHC2+), ist zusätzlich eine Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus erforderlich (34, 35). Dabei kommen verschiedene Methoden der ISH in Betracht, die sich in der Markierung der verwendeten Sonde unterscheiden, wie Fluoreszenz-ISH (FISH), Silber-ISH (SISH) oder Chromogen-ISH (CISH) (34, 35). FISH gilt als Goldstandard der HER2-Testung, die Durchführung ist technisch anspruchsvoll (35). SISH und CISH haben den Vorteil, dass die Analyse mit einem konventionellen Hellfeldmikroskop erfolgen kann und eine Auswertung des Ergebnisses im Gewebekontext möglich ist (34-36). HER2-Positivität ist gegeben, wenn das Verhältnis von Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zu Anzahl der Kopien der Zentromerregion des Chromosoms 17 (centromeric region of chromosome 17, CEP17) größer oder gleich zwei ist (HER2/CEP17-Ratio ≥ 2) (34).

Die HER2-Expression des Magenkarzinoms zeichnet sich durch eine ausgeprägte Heterogenität sowohl innerhalb des Primärtumors als auch zwischen Primärtumor und Metastasen aus, was die Diagnostik erschwert (29, 34, 35). So wird in bis zu 30 % der Fälle eine fokale Färbung des Präparats beobachtet. Zudem zeigen Untersuchungen der randomisierten kontrollierten Trastuzumab for GAstric cancer (ToGA) Studie, dass der HER2-Status je nach Lage und Art des Tumors variiert. So war eine HER2-Überexpression oder -Amplifikation bei Tumoren vom intestinalen Typ häufiger als bei Tumoren vom diffusen oder gemischten Typ. Zudem waren die HER2-Positivitätsraten bei Proben aus dem GEJ höher als in Proben aus dem Magenkörper (37). Die erhöhte HER2-Positivitätsrate bei GEJ-Tumoren im Vergleich zu Tumoren des Magenkörpers ist durch das vermehrte Auftreten chromosomal instabiler Karzinome (CIN), worunter sich die HER2-positiven Tumore befinden, im proximalen Bereich begründet (38).

Die Mechanismen, die zu einer Heterogenität der HER2-Expression führen, sind noch weitgehend unbekannt. Zu den Möglichkeiten gehören jedoch neoplastische Klone, in denen HER2 in einem ansonsten HER2-negativen Tumor amplifiziert/überexprimiert wird, oder die Unterdrückung der HER2-Expression in einem Bereich eines Tumors mit homogener HER2-Amplifikation (39).

Für eine sichere Bestimmung des HER2-Status sollten daher mehrere tumortragende Biopsien aus verschiedenen Tumorarealen sowie gegebenenfalls Metastasenmaterial untersucht werden (34-36). Werden weniger als fünf Proben untersucht, sind falsch negative Ergebnisse möglich (34, 36). Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie sollten mindestens acht Biopsien entnommen werden (20). Diese hohe Anzahl an zu untersuchenden Proben erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der ausgeprägten Heterogenität HER2-positiver Magenkarzinome sinnvoll, da Stichprobenfehler auftreten können (40).

Zusammenfassung

Adenokarzinome des Magens und des GEJ stellen eine prognostisch ungünstige, histologisch heterogene Erkrankung dar, die häufig erst im fortgeschrittenen (metastasiert, UICC-Stadium IV) Stadium diagnostiziert wird. Die Heilungschancen hängen entscheidend vom Stadium bei Diagnose ab: Eine kurative Behandlung ist lediglich in frühen und lokal begrenzten Stadien (UICC-Stadien I-III) möglich. Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (metastasiert, UICC-Stadium IV) kann nur eine palliative Therapie angeboten werden (3). In dieser Therapiesituation kann bei Durchführung einer Kombinationstherapie ein medianes OS von 13 bis 14 Monaten erreicht werden (3, 41, 42); wird nur supportiv behandelt, versterben die Patient*innen innerhalb von drei bis vier Monaten (15). In 14 bis 22 % aller Magenkarzinome liegt eine HER2-Überexpression vor, die durch Anti-HER2-basierte Therapien medikamentös adressiert werden kann (43-45). Bisher stand für Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom lediglich für die Erstlinien-Therapie mit Trastuzumab eine spezifische, Anti-HER2-basierte Therapie zur Verfügung. Die Behandlung ab der zweiten Therapielinie erfolgte daher unabhängig vom HER2-Status, wobei die Erfolgsaussichten hinsichtlich des OS und der Lebensqualität begrenzt sind und in späteren Therapielinien weiter abnehmen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1). Diese Patient*innen haben mit Trastuzumab somit bereits eine Therapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten. Für Patient*innen, in diesem Stadium der Erkrankung, sind kurative Therapieansätze keine Option mehr, die Behandlung erfolgt palliativ. Aktuell stehen ab der zweiten Therapielinie keine gegen HER2-gerichtete Behandlungsoptionen zur Verfügung, die die Therapieziele einer signifikanten Verlängerung des OS und des Erhalts einer guten Lebensqualität auch nur in begrenztem Maße erfüllen können. T-DXd stellt die erste zugelassene zielgerichtete HER2-basierte Therapie in dieser Therapiesituation dar.

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.

Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (metastasiert, UICC-Stadium IV) ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten haben Patient*innen mit Magenkarzinom eine besonders schlechte Prognose; so liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland bei 37 % bzw. 34 % für Frauen und Männer gegenüber einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 66 % bzw. 61 % über alle Tumorentitäten (23). Somit versterben fast zwei Drittel aller Patient*innen mit Magenkarzinom innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Diagnose.

Da Magenkarzinome im Frühstadium in der Regel nur wenige oder gar keine Symptome aufweisen, wird die Erkrankung in Deutschland aufgrund mangelnder Sensibilisierung und fehlender Screening-Programme in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (46). Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Lebenserwartung der Patient*innen noch einmal deutlich geringer. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patient*innen mit Magenkarzinomen in Stadium IV bei nur etwa 5 %. Im Vergleich dazu liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in den frühen Stadien I bzw. II bei etwa 79 % bzw. 51 % (23).

Das mediane OS in fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms beträgt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose maximal 14 Monate (3, 41, 42), sodass jeder zusätzliche Überlebensvorteil für diese Patient*innen von großem Wert ist. Erreichen die Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ die Zweit- oder Drittlinie, ist ihr medianes OS mit zwischen vier und elf Monaten bzw. drei und sechs Monaten im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium äußerst schlecht (47-52).

In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (53, 54). Neben der Verlängerung des OS ist daher eine rasche, effektive Linderung der Symptome durch eine Verringerung der Tumorlast für die Patient*innen im palliativen Stadium von hoher Relevanz (55). In vielen Fällen sprechen Patient*innen jedoch nicht oder nur unzureichend auf eine Zweit- oder Drittlinien-Therapie an (52, 56-58).

HER2 ist ein therapeutisch relevanter, zielgerichteter Biomarker des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Bei 14 bis 22 % der Magenkarzinome findet sich eine Amplifikation des HER2-Onkogens und/oder eine Überexpression des HER2-Proteins

(43-45). Aus der HER2-Expression ergeben sich spezifische Behandlungsoptionen – diese sind allerdings limitiert, da bislang nur für die Erstlinien-Therapie mit Trastuzumab eine gegen HER2-gerichtete Option zur Verfügung stand. Für die Behandlung des metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie nach Versagen von Trastuzumab besteht ein ungedeckter Bedarf an wirksamen und verträglichen Anti-HER2-basierten Therapien.

Derzeitige Therapieoptionen des metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens und des GEJ

Therapieoptionen für die Erstlinie des metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens und des GEJ

Die empfohlene Erstlinien-Therapie für metastasiertes HER2-positives Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist die Kombination von Trastuzumab, einem Anti-HER2-Antikörper, mit einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie (3, 12, 20). In der ToGA-Studie bewirkte der Einsatz von Trastuzumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms eine signifikante Verbesserung des OS (medianes OS 13,8 vs. 11,1 Monate, Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,74 [0,60; 0,91], $p = 0,0048$). In HER2-positiven Subgruppen entsprechend IHC 2+/FISH-positiv oder IHC 3+ war dieser Effekt besonders ausgeprägt: So wurde das mediane OS von Patient*innen unter Trastuzumab-Therapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um etwa fünf Monate verlängert (medianes OS: 16,0 vs. 11,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,74 [0,60; 0,91], $p = 0,0046$) (41). Die Erkrankung schreitet jedoch letztendlich sowohl unter Chemotherapie als auch unter der zielgerichteten HER2-spezifischen Therapie voran (59). Patient*innen mit HER2-positivem Magenkarzinom rezidivieren nach der Erstlinie im Median nach 6,7 Monaten und eine Behandlung mit Trastuzumab jenseits der Progression erwies sich als unwirksam (60). Somit besteht insbesondere für Patient*innen mit Progress nach einem Trastuzumab-basierten Therapieschema ein hoher Bedarf an spezifisch gegen HER2-gerichteten Therapieoptionen, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, einer besseren Symptomkontrolle, einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und zum Erhalt der Lebensqualität beitragen.

Therapieoptionen nach der Erstlinie des metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens und des GEJ

Frühere Versuche, zielgerichtete HER2-Therapien für die Zweitlinie zu entwickeln, wie Trastuzumab Emtansin und Lapatinib, sind gescheitert (59). Die GATSBY-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin bei vorbehandelten Patient*innen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom, einschließlich Adenokarzinom des GEJ. Das mediane OS der Patient*innen betrug 7,9 Monate mit Trastuzumab Emtansin und 8,6 Monate mit Taxan-Behandlung (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,87; 1,51], $p = 0,86$). Somit zeigte sich kein Überlebensvorteil der Patient*innen unter Trastuzumab Emtansin-Therapie gegenüber einer Taxan-Therapie (61). Die Phase III-Studie TyTAN verglich Lapatinib plus Paclitaxel mit Paclitaxel-Monotherapie als Zweitlinien-Behandlung bei Patient*innen mit HER2-FISH-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen OS (11,0 vs. 8,9 Monate, HR [95 %-KI]: 0,84 [0,64; 1,11], $p = 0,1044$) oder medianen PFS (5,4 vs. 4,4 Monate, HR [95 %-KI]: 0,85 [0,63; 1,13], $p = 0,2441$) zwischen den Gruppen Lapatinib plus Paclitaxel vs. Paclitaxel alleine (62). Somit konnte für keine der Anti-HER2-basierten Therapien ein Überlebensvorteil bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie gezeigt werden. Da bis jetzt keine zugelassenen zielgerichteten HER2-spezifischen Therapien für die Zweit- oder Drittlinie des HER2-positiven Magenkarzinoms zur Verfügung standen, musste bei einem Rezidiv/Refraktärität nach einer Trastuzumab-basierten Therapie bislang auf die Standardtherapien zurückgegriffen werden.

Unabhängig vom HER2-Status wurde im Jahr 2015 der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab zugelassen. Ramucirumab bewirkte in Kombination mit Paclitaxel in der Zweitlinien-Therapie in der RAINBOW-Studie eine signifikante Verlängerung des OS gegenüber Paclitaxel plus Placebo (medianes OS 9,6 vs. 7,4 Monate, HR [95 %-KI]: 0,807 [0,678; 0,962], $p = 0,017$) (51). In einer Subgruppenanalyse mit HER2-positiven Patient*innen wurde unter Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Paclitaxel plus Placebo festgestellt (medianes OS 11,4 vs. 7,0 Monate, HR [95 %-KI]: 0,68 [0,33; 1,41], $p = 0,30$) (63). Als häufige Nebenwirkungen werden in der RAINBOW-Studie unter einer Ramucirumab-Kombinationstherapie Fatigue, Neuropathie und abdominelle Schmerzen beobachtet; als Toxizität von common terminology criteria for adverse events (CTCAE)-Grad 3/4 ist eine arterielle Hypertonie möglich (3, 51). Die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen für die Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms umfassen derzeit Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, jeweils als Off-Label-Monotherapie (3, 20). Obwohl die Chemotherapeutika in dieser Therapiesituation formal gemäß Fachinformation nicht zugelassen sind (64-66), ist der Einsatz bei Patient*innen mit Magenkarzinom, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist, gemäß der Bewertung der Expertengruppe Off-Label des BfARM auf Grundlage der wissenschaftlichen Evidenz gerechtfertigt (67). Positive Effekte auf die Überlebenszeit konnten in randomisierten Studien bestätigt werden; im Vergleich zu BSC betrug die Verlängerung des Überlebens unter den Chemotherapien jedoch weniger als zwei Monate (52, 58, 68, 69). Als schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4 können unter Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel unter anderem Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Infektionen, Nagelveränderungen, Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis) und Neutropenie auftreten. Haarausfall (Alopezie) und zum Teil irreversible Polyneuropathie können als besonders belastend erlebt werden (3). Insgesamt kann mit den verfügbaren Therapieoptionen in der Zweitlinie ein zwar signifikanter, aber geringer Überlebenszugewinn erzielt werden, wobei das jeweilige Nebenwirkungsprofil zu beachten ist.

In der dritten Therapielinie mit palliativem Behandlungsziel stehen den betroffenen Patient*innen je nach Vortherapie die bisher ungenutzten Therapieoptionen aus der Zweitlinie nach einem patientenindividuellen Schema zur Verfügung (20, 48). Dies stellt Onkolog*innen allerdings vor eine große Herausforderung, da die Evidenz zum Einsatz der verfügbaren

Therapieoptionen nach der Zweitlinien-Therapie eine eingeschränkte Wirksamkeit zeigt und der HER2-Status in entsprechenden Untersuchungen nicht berücksichtigt wurde. Das Behandlungsschema nach Versagen einer Zweitlinien-Therapie hängt nach Expert*innenmeinung stark vom Allgemeinzustand der Patient*innen und dem Remissionsdruck ab (70, 71). In Abhängigkeit vom Gesundheitszustand und der Dauer des Rezidivs, der Vortherapie in der Zweitlinie sowie des bevorzugten Applikationsweges, erhalten die Patient*innen nach Maßgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte Arzneimittel in der Drittlinie, deren Wirksamkeit in dieser Therapiesituation belegt werden konnte (11, 72-75). Entsprechend der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird bei Patient*innen, bei denen eine intravenöse Therapie präferiert wird, Irinotecan oder ein Taxan empfohlen (11). Als zugelassene orale Standardtherapieoption steht zudem Trifluridin/Tipiracil nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung. Trifluridin/Tipiracil wird zufriedenstellend toleriert: Zu den häufigsten Nebenwirkungen CTCAE-Grad ≥ 3 zählen Neutropenie und Anämie (76). In der randomisierten und placebokontrollierten Phase III-Studie TAGS verbesserte Trifluridin/Tipiracil signifikant das OS um zwei Monate gegenüber Placebo plus BSC (medianes OS 5,7 vs. 3,6 Monate, HR [95 %KI]: 0,69 [0,56; 0,85], $p < 0,001$). Trifluridin/Tipiracil führte in der Studie im Wesentlichen zu einer signifikanten Krankheitsstabilisierung gegenüber Placebo plus BSC: 44 % der Patient*innen im Trifluridin/Tipiracil-Arm erreichten eine Krankheitsstabilisierung gegenüber 14 % der Patient*innen im Placebo plus BSC-Arm ($p < 0,0001$); eine Remission wurde allerdings nur selten erreicht (76). Mit einer objektiven Ansprechrates von lediglich 4 % im Trifluridin/Tipiracil-Arm gegenüber 2 % im Placebo plus BSC-Arm sprachen die Studienteilnehmer*innen kaum auf die Therapie an ($p = 0,28$) (76). Werden in der Drittlinie eine Verringerung der Symptomlast und eine Remission als Therapieziele angestrebt, sind demnach andere Therapien nach Maßgabe des Arztes in Erwägung zu ziehen. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben liegen aus der Studie DESTINY-Gastric02 vor. Auch hier bestätigen sich die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von T-DXd. Auf Basis der Studie DESTINY-Gastric01 und der Studie DESTINY-Gastric02 hat die EMA die Zulassung für die Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, erteilt.

T-DXd ist die erste und einzige HER2-gerichtete Therapie, die eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zeigt, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Fazit

T-DXd erfüllt die Ziele einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie, bei der die Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung der Symptomkontrolle, eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und der Erhalt der

Lebensqualität im Vordergrund stehen. T-DXd leistet mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der gezielt HER2-positive Tumorzellen wie auch deren benachbarte Tumorzellen angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1).

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.

Für erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung bezogen auf die Gesamtheit der Magenkarzinome gemäß Diagnosecode ICD-10 C16, der auch Karzinome des GEJ mitumfasst, beschrieben. Einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie des Magenkarzinoms gemäß ICD-10 C16 bietet der Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI), der gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) herausgegeben wird (23). Diese Daten werden zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen.

Der Anteil an Magenkarzinomen in Deutschland wird für das Jahr 2018 vom RKI mit 2,4 % (Frauen) bzw. 3,5 % (Männer) aller Krebsneuerkrankungen angegeben. Insgesamt wurde bei 5.560 Frauen und 9.200 Männern im Jahr 2018 ein Magenkarzinom neu diagnostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 12.700 (Frauen) bzw. 20.300 (Männer) und spiegelt die schlechte Prognose der Patient*innen wider. So versterben rund 70 % aller Patient*innen mit Magenkarzinom innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Diagnose. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird vom RKI basierend auf den Daten aus den Jahren 2017-2018 auf 31 % (Frauen) bzw. 28 % (Männer) geschätzt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, in die das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung eingeht, ist mit 37 % (Frauen) und 34 % (Männer) nur geringfügig höher: Der überwiegende Teil der Patient*innen stirbt somit infolge

der Krebserkrankung. Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst (23).

Tabelle 3-6: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland (ICD-10 C16)

Inzidenz und Mortalität				
	2017		2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.490	6.190	9.200	5.560
Rohe Erkrankungsrate ^a	23,3	14,8	22,5	13,2
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	14,9	7,8	14,3	6,8
Mittleres Erkrankungsalter ^c	71	75	71	76
Sterbefälle	5.266	3.700	5.187	3.674
Rohe Sterberate ^a	12,9	8,8	12,7	8,7
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	7,9	4,1	7,7	4,1
Prävalenz und Überlebensraten				
			Männer	Frauen
5-Jahres-Prävalenz ^d			20.300	12.700
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2017-2018) ^e			28 (25-31)	31 (29-35)
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2017-2018) ^e			34 (31-37)	37 (34-42)
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) Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (23)				

Wie aus Tabelle 3-6 hervorgeht, erkranken Männer häufiger an einem Magenkarzinom als Frauen. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich mit zunehmendem Alter (Abbildung 3-3). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt für Männer 71 Jahre und für Frauen 76 Jahre. Das Magenkarzinom ist somit eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Vor dem 30. Lebensjahr sind Magenkarzinome äußerst selten. Der Anteil an Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren liegt bei nahezu 0 %.

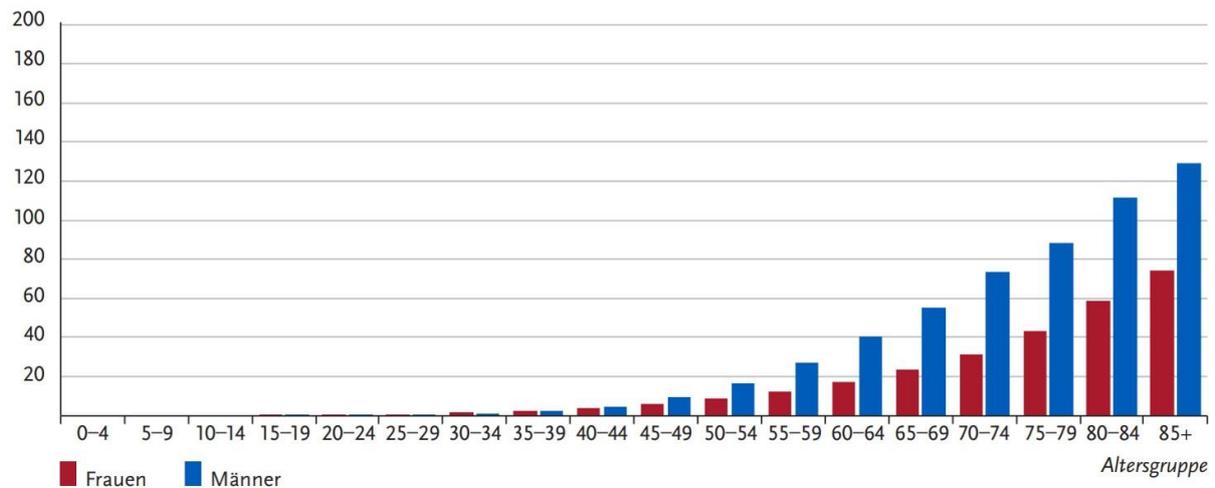


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2017/2018 je 100.000

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (23)

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei über einem Drittel der Patient*innen mit bekanntem UICC-Stadium bereits eine metastasierte Erkrankung entsprechend UICC-Stadium IV vor. Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2017/2018

UICC-Stadium	nach 7. Auflage TNM		nach 8. Auflage TNM	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
I	20 %	20 %	17 %	20 %
II	19 %	21 %	14 %	16 %
III	24 %	21 %	30 %	24 %
IV	37 %	38 %	39 %	40 %

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;
TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (23)

Patient*innen, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden, haben eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im UICC-Stadium IV (gemäß 7. Auflage TNM) lediglich 6 % (Frauen) bzw. 4 % (Männer) (Abbildung 3-4).

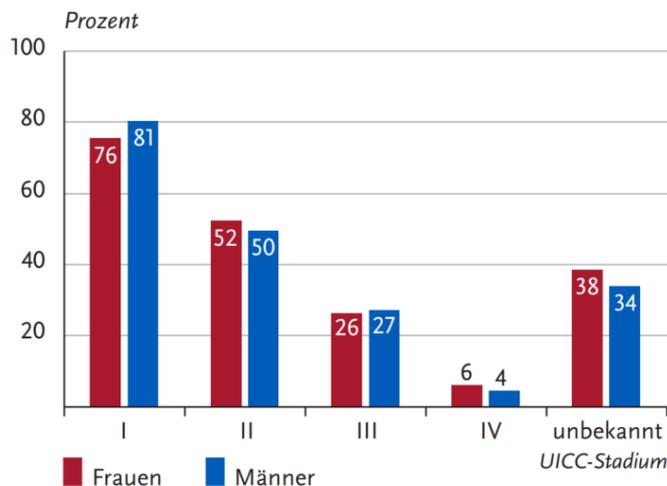


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2016-2018

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (23)

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.

Insgesamt sind die Inzidenz- und die Mortalitätsraten des Magenkarzinoms in Deutschland seit Jahrzehnten rückläufig (23) (Abbildung 3-5). Es ist zu erwarten, dass sich dieser Trend fortsetzen wird (23). Aussagen zur Entwicklung der Inzidenz- und Mortalitätsraten nach den einzelnen UICC-Stadien sind nicht möglich, da diesbezüglich vom RKI keine Daten berichtet werden.

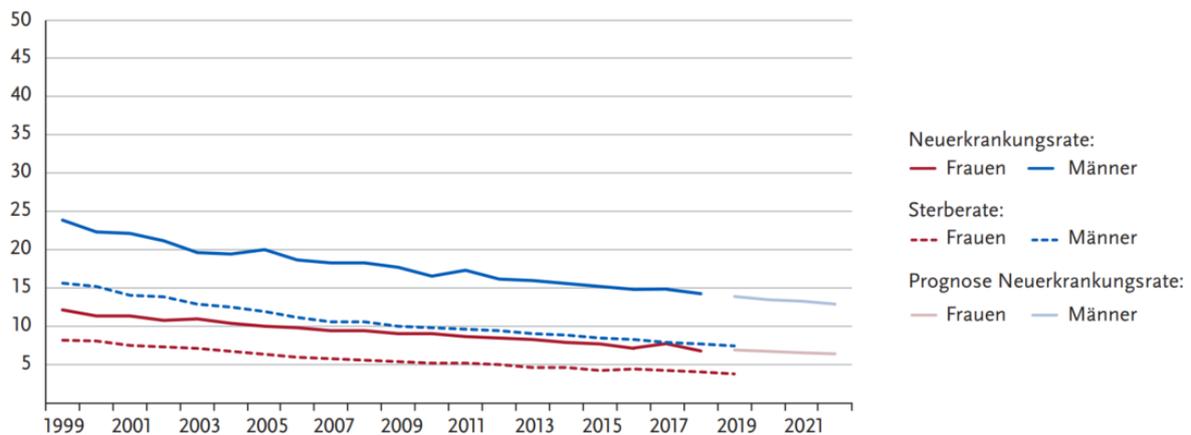


Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard)

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (23)

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz des Magenkarzinoms für die kommenden fünf Jahre werden die Daten des ZfKD herangezogen, die über Datenbankabfragen beim ZfKD öffentlich zugänglich sind (77). Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen und rohen Raten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der letzten 15 verfügbaren Jahre (2008 bis 2019) sind in Tabelle 3-8 dargestellt. Für beide Geschlechter ist im Zeitverlauf sowohl für die Inzidenz als auch für die Prävalenz eine leichte Abnahme zu beobachten.

Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Magenkarzinomen (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2015	Männer	9.498	23,6	20.687	51,1
	Frauen	6.108	14,7	14.400	34,6
2016	Männer	9.176	22,6	20.316	49,9
	Frauen	5.887	14,1	14.035	33,6
2017	Männer	9.377	23,0	20.522	50,2
	Frauen	6.048	14,4	13.997	33,4
2018	Männer	9.359	22,9	20.197	49,3
	Frauen	5.662	13,5	13.220	31,4
2019	Männer	9.131	22,3	19.637	47,9
	Frauen	5.746	13,7	12.724	30,2

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD (77)

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 (compound annual growth rate, CAGR) 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 vom RKI prognostizierte Fallzahl der Inzidenz von insgesamt 14.100 herangezogen (23). Als Startwert wird der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2019 zugrunde gelegt (Gesamt: 14.877) (77). Für den Zeitraum 2019 bis 2022 ergibt sich hieraus eine CAGR von -1,77 %, die die bisherige rückläufige Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2020 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 (23). Um die CAGR für die Fallzahlen der Prävalenz zu berechnen, wird als Endwert der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2019 herangezogen (Gesamt: 32.361) (77). Als Startwert wird die Fallzahl der Prävalenz für das Jahr 2015 zugrunde gelegt (Gesamt: 35.087), um die Entwicklung in den letzten fünf verfügbaren Jahren abzubilden. Für den Zeitraum 2015

bis 2019 ergibt sich hieraus eine CAGR von -2,00 %, die die bisherige rückläufige Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2027 fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Prävalenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR jeweils auf den Vorjahreswert angewendet.

Die anhand der CAGR ermittelten Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2027 sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Magenkarzinomen (ICD-10 C16) für Deutschland für die Jahre 2020 bis 2027

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) ^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) ^b
2020	14.614	31.714
2021	14.356	31.080
2022	14.100 ^c	30.458
2023	13.851	29.849
2024	13.606	29.252
2025	13.365	28.667
2026	13.129	28.094
2027	12.897	27.532

a: Die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von -1,77 %. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

b: Die Berechnung der Fallzahlen der Prävalenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von -2,00 %. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

c: Die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz für das Jahr 2022 sind der Publikation Krebs in Deutschland des RKI entnommen (23).

Abkürzungen: CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; RKI: Robert Koch-Institut

Quellen: Eigene Berechnungen (78) basierend auf (23, 77)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Trastuzumab-Deruxtecan	416 bis 694 ^b	362 bis 604 ^c
<p>a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich mit aufgerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierten Therapie behandelt, wurden, beträgt 124 bis 310 Patient*innen.</p> <p>c: Die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation in der GKV mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierten Therapie behandelt, wurden, beträgt 108 bis 270 Patient*innen.</p> <p>Abkürzung: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (78)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation werden epidemiologische Daten des ZfKD/RKI, Angaben aus Leitlinien sowie der Primär- und Sekundärliteratur herangezogen. Die einzelnen Schritte zur Herleitung sind in Abbildung 3-6 dargestellt.

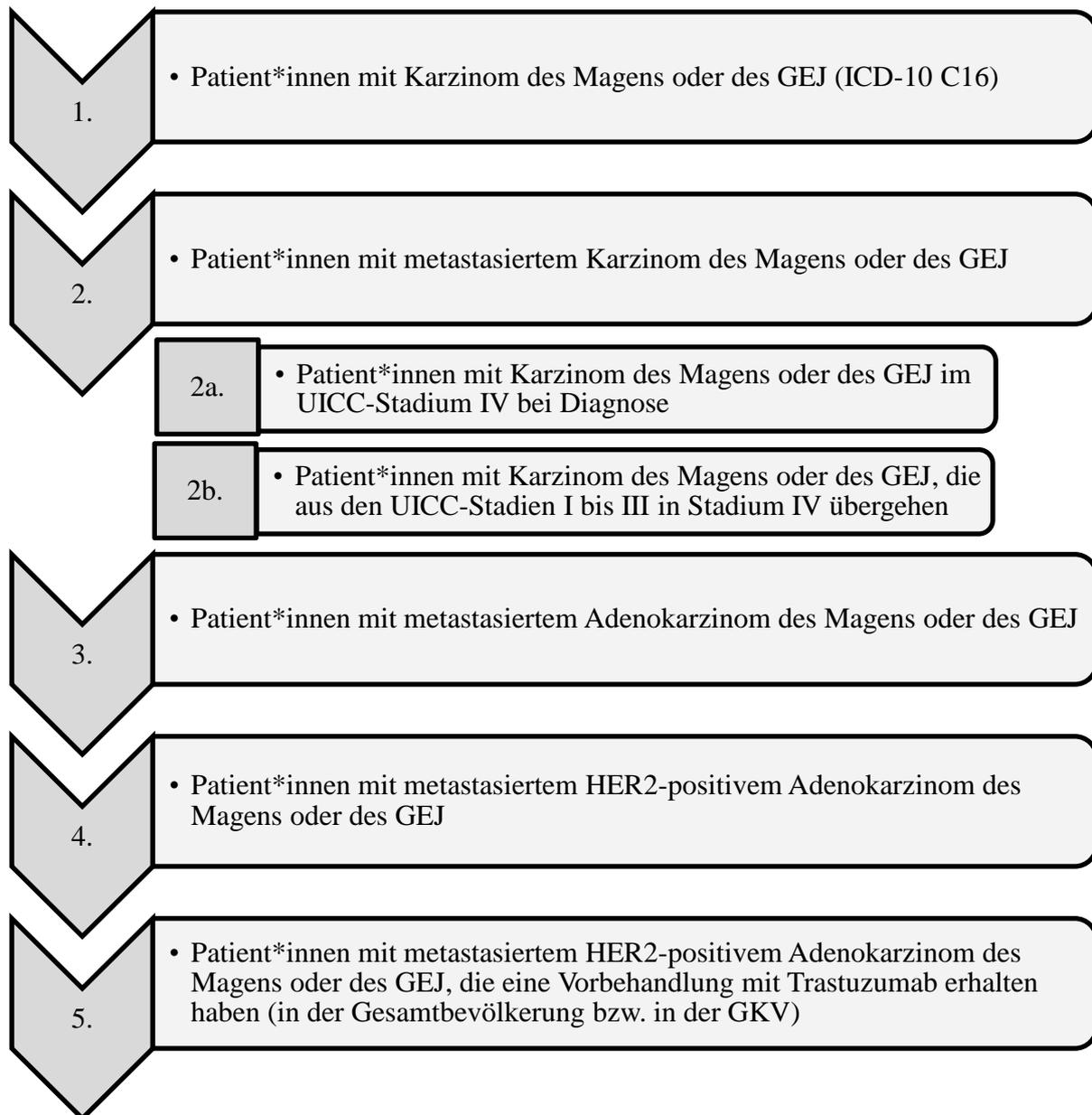


Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation

Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control

Schritt 1: Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ (ICD-10 C16)

Als Ausgangswert für die Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2023 wird die vom RKI für das Jahr 2022 prognostizierte Inzidenz der Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ gemäß ICD-10 C16 herangezogen (23). Die Anzahl an neuerkrankten Patient*innen wird vom RKI für das Jahr 2022 auf insgesamt 14.100 geschätzt (Frauen: 5.300; Männer: 8.800). Die mittels CAGR prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2023 ist leicht rückläufig mit einer Gesamtzahl an 13.851 neuerkrankten Patient*innen. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, ist diese Anzahl mit der Anzahl erwachsener Patient*innen gleichzusetzen.

Schritt 2: Patient*innen mit metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in Schritt 2 werden Patient*innen mit metastasierter Erkrankung gemäß UICC-Stadium IV berücksichtigt. Patient*innen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung werden aufgrund der festgeschriebenen Vortherapie nicht betrachtet. T-DXd ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1). Die Zulassung von Trastuzumab ist auf das metastasierte Stadium beschränkt (79). Folglich handelt es sich bei der Behandlung mit T-DXd um eine Therapie fortgeschrittener Tumorstadien entsprechend UICC-Stadium IV.

Prinzipiell kommen für eine Therapie des metastasierten Tumorstadiums Patient*innen infrage, die entweder im UICC-Stadium IV der Erkrankung neu diagnostiziert werden oder im Verlauf der Erkrankung aus frühen bis fortgeschrittenen Stadien (UICC-Stadium I bis III) eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetasen erleiden und somit in Stadium IV übergehen. Um die Gesamtzahl der betreffenden Patient*innen zu ermitteln, sind die Zahl der Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose (Schritt 2a) und die Zahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen (Schritt 2b), zu addieren.

Schritt 2a: Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ im UICC-Stadium IV bei Diagnose

Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose kann dem Bericht des RKI entnommen werden und ist in Tabelle 3-7 dargestellt (23). Im Durchschnitt (gewichtetes Mittel) werden 39,4 % der Fälle in UICC-Stadium IV (gemäß 8. Auflage TNM) diagnostiziert (Frauen: 40 %; Männer: 39 %). Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Bezogen auf die in Schritt 1 dargestellte Anzahl von 13.851 Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ ergibt sich bei einem Anteil von 39,4 % für UICC-Stadium IV eine Anzahl von 5.454 Patient*innen mit metastasierter Erkrankung bei Diagnose.

Schritt 2b: Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ, die aus den UICC-Stadien I bis III in Stadium IV übergehen

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen, wird zunächst die Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III in dem Bezugsjahr 2023 bestimmt. Hierfür wird der Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose auf die Anzahl der neuerkrankten Patient*innen im Jahr 2023 angewendet. Der Anteil (gewichtetes Mittel) der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose (gemäß 8. Auflage TNM) basiert auf den Angaben des RKI (siehe Tabelle 3-7) und beträgt 60,6 %. Hierfür wird angenommen, dass die Anteile der neuerkrankten Männer und Frauen im Jahr 2023 gleich zu den Anteilen im Jahr 2022 sein werden (23). Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-11: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III für das Bezugsjahr 2023

Bezugsjahr	Inzidenz (Fallzahl) gesamt ^a	Anzahl Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III ^a
2023 ^b	13.851	8.398
a: Die Berechnungen beruhen auf aufgerundeten Werten. b: Die Inzidenz für das Jahr 2023 wurde mittels CAGR vorausberechnet. Als Grundlage dafür wurden die vom ZfKD veröffentlichten Inzidenzen verwendet. Abkürzungen: CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (23, 77, 78)		

Um die Anzahl der Patient*innen zu berechnen, die aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV übergehen, werden Daten zur Progression des Tumorregister München (TRM) am Tumorzentrum München herangezogen (80). Bundesweite Daten sind nicht verfügbar. Den tumorspezifischen Auswertungen des TRM zum Überleben von Patient*innen mit Magenkarzinom (ICD-10 C16) sind detaillierte Angaben zur Progressionsform und zur Zeit bis zur Progression zu entnehmen. Die Auswertungen des TRM basieren auf einer Gesamtzahl von 12.292 Patient*innen mit Magenkarzinom im Zeitraum 1998 bis 2020. In Tabelle 3-12 sind die kumulativen Inzidenzen des TRM für die Progression zu Stadium IV in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression über 5 Jahre dargestellt. Gemäß den aktuellen Leitlinien hat sich eine Nachsorge von 5 Jahren im Versorgungsalltag etabliert (3, 81).

Tabelle 3-12: Kumulative Inzidenzen für die Progression zu UICC-Stadium IV in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression

Zeit bis zur Progression (Metastase = UICC-Stadium IV) in Jahren	Kumulative Inzidenz für Progression zu UICC-Stadium IV in Prozent
0	00,0
1	14,0
2	21,0
3	24,4
4	26,4
5	27,8
Abkürzung: UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (78, 80)	

Anhand der kumulativen Inzidenz für die Progression zu UICC-Stadium IV lässt sich abschätzen, wie viele Patient*innen aus den letzten 5 Jahren im Jahr 2023 in UICC-Stadium IV übergehen.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen

Bezugsjahr	Zeit bis zur Progression (Metastase = UICC-Stadium IV) in Jahren	Kumulative Inzidenz für Progression zu UICC-Stadium IV in Prozent	Anzahl Patienten, die aus UICC-Stadium I-III in UICC-Stadium IV übergehen ^a
2023	5	27,8	2.335 ^b
<p>a: Die Berechnungen beruhen auf aufgerundeten Werten.</p> <p>b: Die Anzahl der Patient*innen, die aus UICC-Stadium I-III in UICC-Stadium IV übergeben ergibt sich aus der Anzahl der Patient*innen im Stadium I-III multipliziert mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zu UICC-Stadium IV.</p> <p>Abkürzung: UICC: Union for International Cancer Control</p> <p>Quelle: (78)</p>			

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen, wird die Anzahl der Patient*innen im UICC-Stadium I-III im Jahr 2023 (8.398 Patient*innen) mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zum UICC-Stadium IV (0,278) multipliziert. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 2.335 Patient*innen, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen (Tabelle 3-13).

Schritt 2a + Schritt 2b

Die Gesamtzahl der Patient*innen mit einem metastasierten Karzinom des Magens oder des GEJ ergibt sich aus der Addition der Zahl der Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose (Schritt 2a) und der Zahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen (Schritt 2b). Bezogen auf die in Schritt 2a bzw. Schritt 2b ermittelten Zahlen von 5.454 bzw. 2.335 Patient*innen ergibt sich eine Gesamtzahl von 7.789 Patient*innen mit einem metastasierten Karzinom des Magens oder des GEJ.

Schritt 3: Patient*innen mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Da die Zielpopulation auf Patient*innen mit einem Adenokarzinom beschränkt ist, ist die Gesamtzahl der Patient*innen mit metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ um den Anteil an Patient*innen mit anderen Karzinomen des Magens oder des GEJ wie GIST oder NET zu reduzieren. In der Sekundärliteratur und in internationalen Leitlinien wird der Anteil an Adenokarzinomen bezogen auf die Gesamtzahl aller Magenkarzinome mit 90 bis 95 % angegeben (11-14). Diese Spanne wurde auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ herangezogen (10). Bezogen auf die Gesamtzahl von 7.789 Patient*innen mit einem metastasierten Karzinom des Magens oder des GEJ aus Schritt 2 ergibt sich bei einem Anteil an Adenokarzinomen von 90 bis 95 % eine Anzahl von 7.010 bis 7.400 Patient*innen mit einem metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Schritt 4: Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Patient*innen, die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen – definiert entweder durch einen IHC-Score von 3+ oder durch einen IHC-Score von 2+ bei Bestätigung mittels ISH (1).

Angaben zum Anteil der HER2-positiven Patient*innen mit einem Magenkarzinom in Deutschland können dem HER2-Monitor der Medizinischen Hochschule Hannover entnommen werden (43). Der HER2-Monitor dient der internen Qualitätssicherung von pathologischen Instituten, um HER2-Positivitätsraten zu dokumentieren und mit dem Durchschnitt der anderen Institute des HER2-Monitors zu vergleichen (34). Die derzeit verfügbaren Daten (Stand: 14.11.2022) zur HER2-Positivitätsrate bei primärer Befundung durch IHC und genauerer Bestimmung des HER2-Genstatus von Fällen mit einem IHC-Score von 2+ mittels ISH basieren auf den Angaben von 20 Instituten und einer Gesamtzahl von 5.386 Magenkarzinomfällen. Mit einer Anzahl von 1.012 positiven Fällen beläuft sich die HER2-Positivitätsrate im HER2-Monitor für Magenkarzinome aktuell auf 18,79 % (43).

Daten zur HER2-Positivitätsrate in Deutschland werden zudem in zwei aktuellen Primärpublikationen berichtet (44, 45). Im Rahmen der prospektiven VARIANZ-Studie, an der 35 deutsche Zentren beteiligt waren, wurden im Zeitraum von Mai 2014 bis Januar 2018 insgesamt 548 Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom rekrutiert (44). In 14,1 % der Fälle konnte eine HER2-Positivität zentral bestätigt werden (IHC-Score 3+ bzw. 2+ bei Bestätigung mittels CISH). Die Nicht-Interventionelle Untersuchungen (NIU) HER2 Study Group erfasste im Rahmen einer weiteren prospektiven Studie die Ergebnisse der HER2-Routineuntersuchungen aus dem Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2015 von 50 pathologischen Zentren in Deutschland (45). Insgesamt standen 2.761 Proben von Patient*innen mit metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ zur Verfügung, für die in 2.033 Fällen ein verwertbares HER2-Testergebnis vorlag. Die HER2-Positivitätsrate, definiert als IHC-Score 3+ bzw. 2+ bei Bestätigung mittels ISH, lag bei 22,3 %.

Die Angaben zur HER2-Positivitätsrate in Deutschland sind in Tabelle 3-14 zusammengefasst.

Tabelle 3-14: HER2-Positivitätsrate bei Patient*innen mit Magenkarzinom in Deutschland

Berichtete HER2-Positivitätsrate	Quelle
14,10 %	Haffner et al. 2021 (44)
18,79 %	HER2-Monitor (Stand: 14.11.2022) (43)
22,30 %	Baretton et al. 2019 (45)
Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

Basierend auf diesen Daten wird für die Berechnung der Erkranktenzahlen in Schritt 4 eine Spanne von 14,1 bis 22,3 % für die HER2-Positivitätsrate zugrunde gelegt. Hieraus ergibt sich unter Berücksichtigung der in Schritt 3 ermittelten Zahlen eine Anzahl von 989 bis 1.651 Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Schritt 5: Zielpopulation: Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhalten haben

Bei Patient*innen mit metastasierten HER2-überexprimierenden Tumoren sollte den deutschen Leitlinien entsprechend eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinien-Chemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden (3, 20). In Deutschland sind neben Trastuzumab derzeit keine weiteren Anti-HER2-basierten Therapien zur Erstlinien-Behandlung metastasierender HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ zugelassen. Es ist anzunehmen, dass nahezu alle Patient*innen mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und positivem HER2-Status in der Erstlinie mit Trastuzumab behandelt werden.

Der Anteil an Patient*innen, die nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab eine weitere Therapielinie erhalten, wird in der Primärpublikation zur ToGA-Studie berichtet (41). Bei der ToGA-Studie handelt es sich um die pivotale Phase III-Studie für eine Erstlinien-Therapie mit Trastuzumab im Anwendungsgebiet des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms. An der multinationalen Studie waren auch deutsche Zentren beteiligt, sodass von der Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Nach einem Progress wurden 42 % der Studienteilnehmer*innen, die in der Erstlinie Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten hatten, und 45 % der Studienteilnehmer*innen im Kontrollarm mit einer Zweitlinien-Therapie behandelt. Für die Bestimmung der Zielpopulation in Schritt 5 wird ein Anteil von 42 % entsprechend den Patient*innen mit Progress nach Trastuzumab-Vorbehandlung herangezogen. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 416 bis 694 Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhalten haben.

Anzahl der Patient*innen in der GKV

Für die Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird von einem Anteil von 87,0 % GKV-Versicherter an der Gesamtpopulation ausgegangen. Zur Ermittlung dieses Anteils wurden die zuletzt verfügbaren Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten (82) sowie die zuletzt verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland (83) herangezogen.

Tabelle 3-15: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV

	Anzahl	Anteil
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	84.270.625	
GKV-Versicherte ^b	73.294.000	87,0 %
a: Stand 30.09.2022 b: Im Jahr 2021 (Stand Juni 2022) Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (82, 83)		

Bezogen auf die in Schritt 5 berechnete Anzahl von 416 bis 694 Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab-basierter Therapie erhalten haben, ergibt sich eine Anzahl von 362 bis 604 GKV-versicherter Patient*innen in der Zielpopulation.

Ergänzender Schritt: Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierter Therapie, behandelt wurden

Zum Anteil der Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die nach einer Zweitlinien-Therapie mit weiteren Therapielinien behandelt werden, sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Für den deutschen Versorgungskontext spezifische Daten konnten nicht identifiziert werden. Für eine Abschätzung des Anteils an Patient*innen, die eine dritte Therapielinie erhalten, werden entsprechend verfügbare internationale Quellen herangezogen, welche die Versorgung von Patient*innen mit metastasiertem oder inoperablem Magenkarzinom untersuchten.

In der Primärpublikation einer Subgruppenanalyse der RAINBOW-Studie wird der Anteil an Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die nach einer Zweitlinien-Therapie mit Ramucirumab plus Paclitaxel bzw. Placebo plus Paclitaxel eine Folgetherapie erhalten, für die westliche Population mit 37,2 % angegeben (84). Aufgrund der geringen Anzahl an HER2-positiven Studienteilnehmer*innen sind bezüglich der Folgetherapie keine nach HER2-Status stratifizierten Auswertungen der RAINBOW-Studie verfügbar.

Die retrospektive Beobachtungsstudie GENERATE schloss die Patientenakten von insgesamt 280 Patient*innen aus UK, Italien, Kanada und Australien mit metastasiertem oder inoperablem Karzinom des Magens oder GEJ ein, die zwischen Januar 2013 und Juli 2015 eine Zweitlinientherapie begonnen hatten (85). Ein positiver HER2-Status lag bei 22,0 % aller eingeschlossenen Patient*innen vor. In der Publikation sind bezüglich der Anteile in den jeweiligen Therapielinien keine nach HER2-Status stratifizierten Auswertungen verfügbar. Unabhängig vom HER2-Status erhielten weniger als ein Drittel der eingeschlossenen Patient*innen eine Drittlinien-Therapie (29,6 %).

Eine retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf der Onkologie-Datenbank von Flatiron Health schloss, zwischen Januar 2011 und April 2018, 3.291 Patient*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ein (48). Ein positiver HER2-Status lag bei 20,0 % aller eingeschlossenen Patient*innen vor. In der Publikation sind bezüglich der Anteile in den jeweiligen Therapielinien keine nach HER2-Status stratifizierten Auswertungen verfügbar. Von allen 3.291 eingeschlossenen Patient*innen erhielten 1053 Patient*innen eine Zweitlinientherapie, 469 Patient*innen erhielten drei oder mehr Therapielinien. Basierend auf diesen Angaben wird für Patient*innen, die nach einer Zweitlinientherapie eine Folgetherapie erhalten haben, ein Anteil von 44,5 % abgeleitet. (48, 78).

Zur Berechnung der Anzahl an Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer

Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden, wird eine Spanne von 29,6 bis 44,5 % herangezogen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 124 bis 310 Patient*innen. Diese Angabe ist jedoch aufgrund der Datenlage mit Unsicherheiten behaftet.

Bezogen auf die im ergänzenden Schritt berechnete Anzahl von 124 bis 310 Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden, ergibt sich eine Anzahl von 108 bis 270 GKV-versicherter Patient*innen.

Zusammenfassung

Die einzelnen Schritte und die zugrundeliegenden Anteile zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-16 zusammengefasst.

Tabelle 3-16: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation

Schritt	Anteil	Anzahl an Patient*innen ^a		Quellen
		Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ (ICD-10 C16)		13.851		(23, 77)
Schritt 2 (= Schritt 2a + Schritt 2b): Patient*innen mit metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ		7.789		
Schritt 2a: Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ im UICC-Stadium IV bei Diagnose	39,4 %	5.454		(23)
Schritt 2b: Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ, die aus den UICC-Stadien I bis III in Stadium IV übergehen	Nicht zutreffend	2.335		(23, 77, 78, 80)
Schritt 3: Patient*innen mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	90 bis 95 %	7.010	7.400	(10-14)
Schritt 4: Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	14,1 bis 22,3 %	989	1.651	(43-45)
Schritt 5 ^b (Gesamtpopulation – Zielpopulation): Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhalten haben	42 %	416	694	(41)
Schritt 6 ^c (GKV-Versicherte – Zielpopulation): Patient*innen mit metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhalten haben	87,0 %	362	604	(82, 83)

Schritt	Anteil	Anzahl an Patient*innen ^a		Quellen
		Untergrenze	Obergrenze	
<p>a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich mit aufgerundeten Werten gerechnet.</p> <p>b: Die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierten Therapie behandelt, wurden, beträgt 124 bis 310 Patient*innen.</p> <p>c: Die Anzahl der GKV-versicherten Patient*innen in der Zielpopulation mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierten Therapie behandelt, wurden, beträgt 108 bis 270 Patient*innen.</p> <p>Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control</p> <p>Quelle: (78)</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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-Deruxtecán	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	Beträchtlich	362 bis 604 ^a
<p>a: Die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation in der GKV mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Trastuzumab-basierten Therapie behandelt, beträgt 108 bis 270 Patient*innen.</p> <p>Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patient*innen in der Zielpopulation und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. In der Gesamtschau konnte bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben für T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.

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.

Die Charakterisierung der Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation zu T-DXd. Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde insbesondere auf deutsche und internationale Leitlinien sowie auf Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Es wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Für die Beschreibung der Epidemiologie des Magenkarzinoms und zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation wurden Daten des RKI, des TRM am Tumorzentrum München, des HER2-Monitor der Medizinischen Hochschule Hannover, des Statistischen Bundesamtes und des

Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen sowie Angaben aus der Primärliteratur verwendet. Relevante Primär- und Sekundärliteratur wurde mithilfe einer orientierenden Recherche in PubMed (Medline) identifiziert. Die entsprechenden Quellen sind im Text zitiert und der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 zu entnehmen.

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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>. [Zugriff am: 30.11.2022]
3. Lordick F, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, Faber G, et al. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom, Stand: August. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 30.11.2022]
4. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17036.
5. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg. 1998;85(11):1457-9.
6. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. Surg Oncol. 2000;9(1):35-41.
7. Siewert JR, Stein HJ. Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinom), sog. Kardiakarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.). Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. S. 509-19.
8. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388(10060):2654-64.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff: Pembrolizumab (D-751). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 28. März 2022 von 11:02 Uhr bis 11:37 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-756/2022-03-28_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-751.pdf. [Zugriff am: 30.11.2022]
10. 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 - Ramucirumab vom 16. Juli 2015. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- [3275/67fdcd2b819be0f4cc069d8c821a51d6/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf](https://www.fda.gov/oc/ohrt/3275/67fdcd2b819be0f4cc069d8c821a51d6/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf). [Zugriff am: 30.11.2022]
11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022.
 12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Gastric Cancer Version 2.2022 2022. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. [Zugriff am: 02.12.2022]
 13. American Cancer Society. Stomach Cancer - Last Revised: 22.01. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>. [Zugriff am: 30.11.2022]
 14. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38.
 15. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-48.
 16. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
 17. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.
 18. Mengardo V, Treppiedi E, Bencivenga M, Dal Cero M, Giacomuzzi S. Tailored treatment for signet ring cell gastric cancer. *Updates Surg.* 2018;70(2):167-71.
 19. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;333(1):32-41.
 20. Leitlinienprogramm Onkologie
(Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe/AWMF). S3-Leitlinie
Magenkarzinom, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019.
Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.12.2022]
 21. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
 22. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3683-91.
 23. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=0338F4EE379610F5834AC63B217008F0.internet121?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.11.2022]
 24. Matthews E, Carter P, Cadwell K, McEwan P. Strategic consultancy to develop a global package of evidence for trastuzumab-deruxtecan in HER-2 positive advanced gastric cancer - Task 1: Baseline characteristics review: Asian versus non-Asian. 2020.
 25. Matthews E, Carter P, Stainthorpe A, Kirkness P, Cadwell K, McEwan P. Strategic consultancy to develop a global package of evidence for trastuzumab-deruxtecan in HER-2 positive advanced gastric cancer - Task 2: Identification of prognostic factors. 2021.

26. World Health Organization (WHO). Palliative care. 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. [Zugriff am: 30.11.2022]
27. Lorenzen S, Lordick F. Fortgeschrittenes Magenkarzinom - Status quo der systemischen Therapie und Einfluss auf die Lebensqualität. *Der Onkologe*. 2016;6(22):406-12.
28. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;8(8):Cd004064.
29. Halske C. Intratumorale Heterogenität des Magenkarzinoms – Einfluss auf die Biomarkeretablierung. *Der Pathologe*. 2020;41(2):76-82.
30. Roviello G, Aprile G, D'Angelo A, Iannone LF, Roviello F, Polom K, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in advanced gastric cancer: where do we stand? *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2021;24(4):765-79.
31. Palle J, Rochand A, Pernot S, Gallois C, Taieb J, Zaanan A. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*. 2020;80(4):401-15.
32. Kelly CM, Janjigian YY. The genomics and therapeutics of HER2-positive gastric cancer-from trastuzumab and beyond. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(5):750-62.
33. Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171280.
34. Baretton G, Dietel M, Gaiser T, Kirchner T, Kreipe HH, Quaas A, et al. HER2-Testung beim Magenkarzinom. *Der Pathologe*. 2016;37(4):361-6.
35. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(19):4619-25.
36. Subasinghe D, Acott N, Kumarasinghe MP. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(1):44-54.
37. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015;18(3):476-84.
38. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
39. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(26):5879-87.
40. Warneke VS, Behrens HM, Boger C, Becker T, Lordick F, Ebert MP, et al. Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol*. 2013;24(3):725-33.
41. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
42. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.

43. Medizinische Hochschule Hannover. HER2-Monitor. 2022. Verfügbar unter: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor>. [Zugriff am: 14.11.2022]
44. Haffner I, Schierle K, Raimundez E, Geier B, Maier D, Hasenauer J, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1468-78.
45. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghauer KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch*. 2019;474(5):551-60.
46. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery*. 2005;241(1):27-39.
47. Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G, et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *The oncologist*. 2017;22(12):1463-9.
48. Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(1):32-8 e3.
49. Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, Grávalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17(12):996-1004.
50. Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Chung IJ. Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14(3):249-56.
51. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35.
52. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44.
53. Chau I, Fuchs CS, Ohtsu A, Barzi A, Liepa AM, Cui ZL, et al. Association of quality of life with disease characteristics and treatment outcomes in patients with advanced gastric cancer: Exploratory analysis of RAINBOW and REGARD phase III trials. *Eur J Cancer*. 2019;107:115-23.
54. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *British journal of cancer*. 2008;98(5):888-93.
55. Cascinu S, Bodoky G, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Folprecht G, et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab

- Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *The oncologist*. 2021;26(3):e414-e24.
56. Kang C, Dhillon S, Deeks ED. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Gastric Cancer. *Drugs*. 2019;79(14):1583-90.
57. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *British journal of cancer*. 2016;114(4):381-7.
58. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14.
59. Zhao D, Klempner SJ, Chao J. Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):50.
60. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1919-27.
61. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-53.
62. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-49.
63. De Vita F, Borg C, Farina G, Geva R, Carton I, Cuku H, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study. *Future Oncol*. 2019;15(23):2723-31.
64. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2022.
65. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2022.
66. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
67. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist. Bearbeitungsstand 24.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_Magen-Oesophagus-Ca.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.11.2022]
68. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric

- adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
69. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8.
70. Hacker U, Lordick F. Aktuelle Standards in der Therapie des Magenkarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:1202-5.
71. Lordick F, Hacker U. Neue molekulare Konzepte. *Deutsches Ärzteblatt.* 2020;2.
72. Chan WL, Lam KO, So TH, Lee VH, Kwong LD. Third-line systemic treatment in advanced/metastatic gastric cancer: a comprehensive review. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919859990.
73. Fukuchi M, Kuwabara K, Ishiguro T, Kumagai Y, Ishibashi K, Mochiki E, et al. Efficacy of Irinotecan as Third-line Chemotherapy for Unresectable or Recurrent Gastric Cancer. In vivo (Athens, Greece). 2020;34(2):903-8.
74. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G, Makiyama C, Matsushita Y, Shirakawa T, et al. Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2018;21(3):464-72.
75. Nishimura T, Iwasa S, Nagashima K, Okita N, Takashima A, Honma Y, et al. Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2017;20(4):655-62.
76. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-48.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 13.09. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 14.11.2022]
78. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3A, Abschnitt 3.2) 2023.
79. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: August 2021.
80. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C16: Magenkarzinom - Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 30.11.2022]
81. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OL1_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 01.12.2022]

82. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2020. Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 14.11.2022]
83. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 30. September 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 12.01.2023]
84. Shitara K, Muro K, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Komatsu Y, et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2016;19(3):927-38.
85. Gómez-Ulloa D, Amonkar M, Kothari S, Cheung WY, Chau I, Zalberg JR, et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. *BMC gastroenterology*. 2020;20(1):1-14.

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 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Irinotecan ^a	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom ^b	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und 15 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	2
Docetaxel ^a	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des Magens, Kopf-Hals-Karzinome ^b	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Paclitaxel ^a	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom ^b	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	3
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und	<u>Ramucirumab:</u> in Zyklen 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und 15 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	<u>Paclitaxel</u> in Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	3
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	In Zyklen, 2-mal täglich, 1 Filmtablette oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28- Tagezyklus	13,0 Zyklen	10
<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> <p>a: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien (1, 2) sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label (3) aufgeführt.</p> <p>b: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; AWG: Anwendungsgebiet; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p> <p>Quellen: (4-12)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-18 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Trastuzumab-Deruxtecan

Gemäß Fachinformation ist T-DXd zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Die empfohlene Dosierung für T-DXd beträgt 6,4 mg/kg KG und wird als intravenöse Infusion über 90 Minuten an Tag 1 eines 21-Tagezyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (4). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die zVT für T-DXd als Monotherapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht von Daiichi Sankyo eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Trifluridin/Tipiracil kommt neben den zuvor nicht genutzten Therapien als zusätzliche Therapieoption ab der dritten Therapielinie in Betracht.

Irinotecan

Gemäß Fachinformation ist Irinotecan nicht zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen (5). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Zweitlinien-Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus des Arzneimittels, wobei die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen auch Irinotecan als Monotherapie umfassen (1, 2). Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie des Magenkarzinoms als wirksam erwiesen haben (6). Der Wirkstoff kann aufgrund der Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label als Monotherapie zur Behandlung des Magenkarzinoms angewendet werden (3).

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Irinotecan als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten mit einer Dosis von 150 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils zwei Behandlungstagen.

Docetaxel

Gemäß Fachinformation ist Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben (7). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Zweitlinien-Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus des Arzneimittels, wobei die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen auch Docetaxel als Monotherapie umfassen (1, 2). Der Wirkstoff kann aufgrund der

Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label als Monotherapie zur Behandlung des Magenkarzinoms angewendet werden (3). Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie des Magenkarzinoms als wirksam erwiesen haben (8, 9).

Die empfohlene Dosierung für Docetaxel beträgt 75 mg/m^2 KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über 60 Minuten jeweils an Tag 1 eines 21-Tagezyklus. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Paclitaxel nicht zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen (10, 13). Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Zweitlinien-Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus des Arzneimittels, wobei die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen auch Paclitaxel als Monotherapie umfassen (1, 2). Der Wirkstoff kann aufgrund der Empfehlungen der Expertengruppe Off-Label als Monotherapie zur Behandlung des Magenkarzinoms angewendet werden (3). Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie des Magenkarzinoms als wirksam erwiesen haben (6).

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils drei Behandlungstagen.

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus vor der Paclitaxel-Infusion (11). In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel als Kombinationstherapie mit Ramucirumab als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils zwei Behandlungstagen für die Behandlung mit Ramucirumab und pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils drei Behandlungstagen für die Behandlung mit Paclitaxel.

Trifluridin/Tipiracil

Gemäß Fachinformation wird Trifluridin/Tipiracil angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich

Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.

Die empfohlene Anfangsdosis Trifluridin/Tipiracil beträgt 35 mg/m² KOF zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tagezyklus (12). Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils zehn Behandlungstagen à zwei Gaben pro Tag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Irinotecan ^a	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom ^b	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und 15 eines 28-Tagezyklus	26,1
Docetaxel ^a	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21 -Tagezyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Magens, Kopf-Hals-Karzinome ^b		
Paclitaxel ^a	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom ^b	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	39,1
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	<u>Ramucirumab:</u> in Zyklen 1-mal täglich, Intravenös, Injektion an Tag 1 und 15 eines 28-Tagezyklus	26,1
		<u>Paclitaxel</u> in Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	39,1
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	In Zyklen, 2-mal täglich, 1 Filmtablette oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tagezyklus	130,0
<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> <p>a: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien (1, 2) sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label (3) aufgeführt.</p> <p>b: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; AWG: Anwendungsgebiet; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>			

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für T-DXd und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine

Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, wurden die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt. Es wird für keine der genannten Therapien eine maximale Behandlungsdauer in den jeweiligen Fachinformationen angegeben. Die Berechnungen aller Therapien beziehen sich auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	17,4	497,3 mg ^b (6,4 mg/kg KG, 1-mal täglich) 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 497,3mg = 8.653,02mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 87 Durchstechflaschen à 100 mg = 8.700 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Irinotecan ^e	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom ^g	26,1	286,5 mg ^a (150 mg/m ²)	26,1 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 286,5 mg =

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			KOF, 1-mal täglich 1 Durchstechflasche à 300 mg	7.477,65 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 26,1 Durchstechflaschen à 300,0 mg = 7.830,0 mg
Docetaxel ^e	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des Magens, Kopf-Hals-Karzinome ^g	17,4	143,3 mg ^a (75 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 2 Durchstechflaschen à 80 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 143,3 mg = 2.493,42 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg = 2.784,0 mg
Paclitaxel ^e	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom ^g	39,1	152,8 mg ^a (80 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 30 mg	39,1 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 152,8 mg = 5.974,48 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 39,1 Durchstechflaschen à 100 mg + 78,2 Durchstechflaschen à 30 mg = 6.256,0 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	<u>Ramucirumab:</u> 26,1	<u>Ramucirumab:</u> 621,6 mg ^b (8 mg/kg KG, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 500 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Ramucirumab:</u> 26,1 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 621,6 mg = 16.223,76 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 26,1 Durchstechflaschen à 500 mg + 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg = 18.270,0 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 39,1	<u>Paclitaxel:</u> 152,8 mg ^a (80 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 39,1 Behandlungstage x 1 Einzeldosis à 152,8 mg = 5.974,48 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 39,1 Durchstechflaschen à 100 mg + 78,2 Durchstechflaschen à 30 mg = 6.256,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	130,0	65 mg ^c (35 mg/m ² KOF, 2-mal täglich) 3 Tabletten à 15 mg/6,14 mg und 1 Tablette à 20 mg/8,19 mg	130 Behandlungstage x 2 Behandlungen/Tag x 1 Einzeldosis à 65 mg (3 Tabletten à 15 mg/6,14 mg und 1 Tablette à 20 mg/8,19 mg) = 16.900,0 mg^f Gesamtverbrauch der wirtschaftlichsten Packung^d: 780 Tabletten à 15 mg/6,14 mg + 260 Tabletten à 20 mg/8,19 mg = 16.900,0 mg
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauchs wurden das durchschnittliche Gewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus herangezogen. Es ergibt sich nach der Du Bois & Du Bois Formel eine errechnete Körperoberfläche von 1,91 m².</p> <p>b: Zur Berechnung des Verbrauchs wurde das durchschnittliche Gewicht von 77,7 kg gemäß Mikrozensus herangezogen.</p> <p>c: Zur Berechnung des Verbrauchs wurde die Dosis gemäß Fachinformation für den KOF-Bereich 1,84-1,98 herangezogen.</p> <p>d: Da es sich um eine orale Einnahme handelt und von einer kontinuierlichen Einnahme ausgegangen wird, erfolgt die Berechnung ohne Verwurf.</p> <p>e: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien (1, 2) sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label (3) aufgeführt.</p> <p>f: Darstellung des tatsächlichen Verbrauchs unter Vermeidung von Verwurf durch Medikationsmanagement aufgrund einer 24-stündigen Haltbarkeit laut Fachinformation.</p> <p>g: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; AWG: Anwendungsgebiet; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KOF: Körperoberfläche</p> <p>Quellen: (14, 15)</p>				

In Tabelle 3-20 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 Fachinformation 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 Fachinformationen 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. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV in den folgenden Abschnitten 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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient*in basieren für T-DXd und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (11, 12). Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden Therapieempfehlungen aus Behandlungsprotokollen entnommen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben (6, 8, 9).

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 2021 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht für eine erwachsene Person 77,7 kg (15).

Die Berechnung der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H mithilfe der folgenden Formel (14):

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

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,770067294 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,9^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,049424226 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,770067294 \text{ m}^2 + 2,049424226 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,90974576 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer.

Es werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

Im Falle oral eingenommener Arzneimittel wurde die entsprechende Packungsgröße anhand des Jahresbedarfs ermittelt, ein eventuell anfallender Verwurf wurde hierbei nicht berücksichtigt, da von einer kontinuierlichen Einnahme ausgegangen wurde.

Es folgt eine kurze Erläuterung der Berechnungen des Jahresverbrauchs von T-DXd und der zVT:

Trastuzumab-Deruxtecan

Die empfohlene Dosierung für T-DXd beträgt 6,4 mg/kg KG (entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg = 497,3 mg) und wird als intravenöse Infusion über 90 Minuten an Tag 1 eines 21-Tagezyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (4).

Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen x 497,3 mg = 8.653,02 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 87 Durchstechflaschen à 100 mg = 8.700,0 mg.

Irinotecan

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Irinotecan als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten mit einer Dosis von 150 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² = 286,5 mg) an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus.

Bei 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 26,1 Tagen x 285,0 mg = 7.477,65 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 26,1 Durchstechflaschen à 300 mg = 7.830,0 mg.

Docetaxel

Die empfohlene Dosierung für Docetaxel beträgt 75 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² = 143,3 mg), verabreicht als intravenöse Infusion über 60 Minuten jeweils an Tag 1 eines 21-Tagezyklus.

Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen x 143,3 mg = 2.493,42 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg = 2.784,0 mg.

Paclitaxel

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von $1,91 \text{ m}^2 = 152,8 \text{ mg}$) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus.

Bei 39,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $39,1 \text{ Tagen} \times 152,8 \text{ mg} = 5.974,48 \text{ mg}$. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von $39,1 \text{ Durchstechflaschen} \times 100 \text{ mg} + 78,2 \text{ Durchstechflaschen} \times 30 \text{ mg} = 6.256,0 \text{ mg}$.

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg KG (entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von $77,7 \text{ kg} = 621,6 \text{ mg}$) an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus, vor der Paclitaxel-Infusion (11). Bei 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $26,1 \text{ Tagen} \times 621,6 \text{ mg} = 16.223,76 \text{ mg}$. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von $26,1 \text{ Durchstechflaschen} \times 500 \text{ mg} + 52,2 \text{ Durchstechflaschen} \times 100 \text{ mg} = 18.270,0 \text{ mg}$.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von $1,91 \text{ m}^2 = 152,8 \text{ mg}$) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus.

Bei 39,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit für Paclitaxel eine Jahresdosis von $39,1 \text{ Tagen} \times 152,8 \text{ mg} = 5.974,48 \text{ mg}$. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von $39,1 \text{ Durchstechflaschen} \times 100 \text{ mg} + 78,2 \text{ Durchstechflaschen} \times 30 \text{ mg} = 6.256,0 \text{ mg}$.

Trifluridin/Tipiracil

Die empfohlene Anfangsdosis Trifluridin/Tipiracil beträgt 35 mg/m^2 KOF zweimal täglich oral an Tag 1 bis 5 und Tag 8 bis 12 eines 28-Tagezyklus. Zur Berechnung des Verbrauchs wurde die Dosis gemäß Fachinformation für den KOF-Bereich 1,84-1,98 herangezogen und somit mit einer Dosierung von $65,0 \text{ mg}$ pro Gabe gerechnet (12).

Bei 130,0 Behandlungstagen pro Jahr mit zwei Behandlungen pro Tag ergibt sich somit eine Jahresdosis von $130,0 \text{ Tagen} \times 2 \text{ Behandlungen/Tag} \times 65,0 \text{ mg} = 16.900,0 \text{ mg}$. Da es sich um eine orale Einnahme handelt und daher von einer kontinuierlichen Einnahme ausgegangen wird, erfolgt die Berechnung ohne Verwurf.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Trastuzumab-Deruxtecan	ENHERTU 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 17253219 Taxe-VK=2.405,72 € ^a	2.173,83 € ^b (2,00 € ^c ; 229,89€ ^d)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Irinotecan	IRINOTECAN Accord 20 mg/ml 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 12422485 Taxe-VK = 568,23 € ^a	539,80 € ^b (2,00 € ^c ; 26,43 € ^d)
Docetaxel	DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 11354190 1 Stück: Taxe-VK = 415,86 € ^a	394,66 € ^b (2,00 € ^c ; 19,20 € ^d)
Paclitaxel	Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 15390225	108,79 € ^b (2,00 € ^c ; 4,96 € ^d)

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
	Taxe-VK = 115,75 €	
	Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 15390231 Taxe-VK = 304,03 € ^a	288,14 € ^b (2,00 € ^c ; 13,89 € ^d)
Ramucirumab	CYRAMZA® 10 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10852282 Taxe-VK = 441,14 € ^a	398,34 € ^b (2,00 € ^c ; 40,80 € ^d)
	CYRAMZA® 10 mg/ml 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10852299 Taxe-VK = 2.141,31 € ^a	1.935,31 € ^b (2,00 € ^c ; 204,00 € ^d)
Trifluridin/Tipiracil	LONSURF® 15 mg/6,14 mg Filmtabletten 60 Stück PZN 11862153 Taxe-VK = 2.348,73 € ^a	2.253,27 € ^b (2,00 € ^c ; 93,46 € ^d) Entspricht 37,55 € pro Stück
	LONSURF® 20 mg/8,19 mg Filmtabletten 60 Stück PZN 11862199 Taxe-VK = 3.112,42 € ^a	2.985,80 € ^b (2,00 € ^c ; 124,62 € ^d) Entspricht 49,76 € pro Stück
<p>a: Dargestellt sind Apothekenabgabepreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Januar 2023). b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Gemäß §130, Absatz 1a SGB V erhöht sich der Apothekenabschlag ab dem 01. Februar 2023 auf 2,00 Euro. Dieser Betrag wird in der Kalkulation der Jahrestherapiekosten bereits herangezogen. d: Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; VK: Verkaufspreis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-21 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01. Januar 2023 (www.lauer-fischer.de). Sie stellen die Apothekenabgabepreise (Taxe-VK [Verkaufspreis], inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK der Lauer-Taxe abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-21 die Kosten entsprechend den jeweiligen Stückpreisen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 SGB V von 2,00 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

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 3-22 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	Herstellung parenteraler Lösungen	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason	1	17,4
		Prämedikation: Ondansetron	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	16,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Irinotecan ^a	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom ^b	Herstellung parenteraler Lösungen (Zytostatika)	2	26,1
		Leberfunktionstests (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	1	14,0 (1x initial + 1x je Zyklus)
		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	4	52,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	2	26,1
Docetaxel ^a	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des Magens, Kopf-Hals-Karzinome ^b	Herstellung parenteraler Lösungen (Zytostatika)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Paclitaxel ^a	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom,	Herstellung parenteraler Lösungen (Zytostatika)	3	39,1

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
	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom ^b	Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich (p.o.)	3	39,1
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (p.o.)	3	39,1
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3	39,1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3	39,1
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	<u>Ramucirumab:</u> Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	2	26,1
		<u>Ramucirumab:</u> Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (p.o.)	2	26,1
		<u>Ramucirumab:</u> Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	3	39,1
		<u>Ramucirumab:</u> Leberfunktionstests (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	3	39,1
		<u>Ramucirumab:</u> Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	26,1
		<u>Paclitaxel:</u> Herstellung parenteraler Lösungen (Zytostatika)	3	39,1
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich (p.o.)	3	39,1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (p.o.)	3	39,1
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3	39,1
		<u>Paclitaxel:</u> Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3	39,1
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1	14,0 (1x initial + 1x je Zyklus)

a: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien (1, 2) sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label (3) aufgeführt.

b: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

c: Laut NCCN-Guideline wird zum Einsatz von Irinotecan zur Therapie des Magenkarzinoms eine Infusionsdauer von 90 Minuten empfohlen (16). Deutsche Leitlinien geben keine Empfehlungen zur Infusionsdauer von Irinotecan beim Magenkarzinom ab (1, 2). Die Fachinformation von Irinotecan empfiehlt eine Infusionsdauer von 30 bis 60 Minuten, der Einsatz erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch Off-Label (5). Es wurde daher mit einer Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten kalkuliert.

Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; AWG: Anwendungsgebiet; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v.: Intravenös; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; p.o.: Per os

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient*innen erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patient*in infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

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

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Trastuzumab-Deruxtecan

Gemäß der Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. 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. T-DXd muss unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat (4).

Um Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie vorzubeugen, sollten Patient*innen vor jeder Dosis T-DXd als Prämedikation ein zweifach oder dreifach Kombinationsschema (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-Hydroxytryptamin-3 (5-HT₃)-Rezeptor-Antagonist und/oder einem NK1-Rezeptor-Antagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten (4).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Medikamente (17). Die NCCN-Leitlinie zur Antiemese klassifiziert das emetogene Risiko von T-DXd als moderat (18). Bei Patient*innen ohne spezifische Risikofaktoren für Erbrechen sollte das Prämedikationsschema während des ersten Zyklus (und, wenn angebracht, in den folgenden Zyklen) zunächst aus Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten bestehen. Je nach individueller Verträglichkeit und Erbrechensrisiko kann die Dosierung erhöht oder reduziert werden (19, 20).

Entsprechend S3-Leitlinie hat die Antiemetikagabe immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der intravenösen Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss am 1. Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen 2 bis 3 oder 4 (verzögerte Phase) erfolgen (17).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10 bis 20 mg i. v. oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2 bis 3-mal täglich 4 bis 8 mg über 1 bis 3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (21). Dies entspricht pro Zyklus einer Gabe von mindestens 1 x 10 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 2-mal täglich 4 mg für Tag 1 nach Chemotherapiegabe bis maximal 1 x 20 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 3-mal täglich 8 mg über 3 Tage nach erfolgter Chemotherapie. Dies entspricht pro Zyklus einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg plus 2 Tabletten à 4 mg bis maximal einer Tablette à 20 mg plus 3 x 2 x 3 Tabletten à 4 mg.

5-HT₃-Rezeptor-Antagonist

Als 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die entsprechenden empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 3-23 angegeben. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (22).

Tabelle 3-23: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

5-HT₃-Rezeptor-Antagonist	Empfohlene Dosis intravenös	Empfohlene Dosis oral
Granisetron	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg
Abkürzung: 5-HT ₃ : 5-Hydroxytryptamin-3 Quelle: (22)		

Unter den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stellt Ondansetron i. v. die günstigste Variante dar und wurde als Wirkstoff für die Berechnungen der Begleitmedikation herangezogen. Pro Zyklus ergibt sich ein Verbrauch von mindestens 2 x 8 mg (am Tag vor und am Tag nach der Chemotherapie) bis 4 x 8 mg (am Tag vor und bis 3 Tage nach Chemotherapie).

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Irinotecan

Gemäß der Fachinformation von Irinotecan wird während der Behandlung eine wöchentliche Überwachung des großen Blutbilds empfohlen. Vor Behandlungsbeginn und vor jedem Behandlungszyklus müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Vor jeder Verabreichung von Irinotecan wird die prophylaktische Behandlung mit einem Antiemetikum empfohlen.

Entsprechend der Fachinformation ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Irinotecan erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (5).

Docetaxel

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (7).

Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptor-Antagonisten z. B. entsprechend dem nachstehenden Schema vorbehandelt werden: Dexamethason 20 mg oral, Diphenhydramin 50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistaminikum und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (10, 13).

Dexamethason:

Etwa zwölf und sechs Stunden vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason oral eingenommen, dies entspricht zwei Tabletten à 20 mg pro Behandlung (23).

Diphenhydramin:

Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin verabreicht werden (13). Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Diphenhydramin zur oralen Applikation herangezogen. Diphenhydramin wird in der Dosierung von 50 mg verabreicht, dies entspricht einer Tablette à 50 mg vor jeder Behandlung mit Paclitaxel (24).

Cimetidin oder Ranitidin:

Da die Zulassung Ranitidin-haltiger Arzneimittel aufgrund von Verunreinigungen durch N-Nitrosodimethylamin in der Europäischen Union (EU) momentan suspendiert ist (25), wird Cimetidin zur Berechnung herangezogen. Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/2 ml (26).

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (10).

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Ramucirumab sollten bei der kombinierten Gabe mit Paclitaxel vor jeder Paclitaxel-Infusion ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der Patienten vorliegen.

Gemäß der Fachinformation wird vor der Infusion von Ramucirumab eine Prämedikation mit einem Histamin-H₁-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) empfohlen. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Diphenhydramin zur oralen Applikation herangezogen. Diphenhydramin wird in der Dosierung von 50 mg

verabreicht, dies entspricht einer Tablette à 50 mg vor jeder Behandlung mit Ramucirumab (24).

Entsprechend der Fachinformation von Ramucirumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Die Behandlung mit Ramucirumab erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (11).

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptor-Antagonisten z. B. entsprechend dem nachstehenden Schema vorbehandelt werden: Dexamethason 20 mg oral, Diphenhydramin 50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistaminikum und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (10, 13).

Dexamethason:

Etwa zwölf und sechs Stunden vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason oral eingenommen, dies entspricht zwei Tabletten à 20 mg pro Behandlung (23).

Diphenhydramin:

Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin verabreicht werden (13). Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Diphenhydramin zur oralen Applikation herangezogen. Diphenhydramin wird in der Dosierung von 50 mg verabreicht, dies entspricht einer Tablette à 50 mg vor jeder Behandlung mit Paclitaxel (24).

Cimetidin oder Ranitidin:

Da die Zulassung Ranitidin-haltiger Arzneimittel aufgrund von Verunreinigungen durch N-Nitrosodimethylamin in der EU momentan suspendiert ist (25), wird Cimetidin zur Berechnung herangezogen. Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/2 ml (26).

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (10).

Trifluridin/Tipiracil

Gemäß der Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil muss, um die Toxizität zu überwachen, ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab-Deruxtecan	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	100,00 €
Prämediaktion Dexamethason 10 bis 20 mg p.o.	2,34 €
Prämediaktion Dexamethason 4 bis 8 mg p.o.	0,78 €
Prämedikation Ondansetron 8 mg i.v.	3,70 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Irinotecan	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Leberfunktionstests (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	4,65 €
Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1,10 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Docetaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich p.o.	4,67 €
Prämedikation Diphenhydramin 50 mg p.o.	0,14 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3,47 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Ramucirumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €
Prämedikation Diphenhydramin 50 mg p.o.	0,14 €
Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1,10 €
Leberfunktionstests (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	4,65 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Trifluridin/Tipiracil	
Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1,10 €
a: Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (27). Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; p.o.: Per os.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM, Stand 02. Januar 2023) herangezogen und aufgeführt (28).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (27).

Infusionszeiten

Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,96 € abrechnungsfähig, für eine Infusion mit der Dauer von 10 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,70 € abrechnungsfähig (28).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2023).

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Es wurden nur Packungen veranschlagt, bei denen der Taxe-VK dem Festbetrag entspricht.

Prämedikation T-DXd

Die Prämedikation mit Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 x 20 mg, Pharmazentralnummer [PZN] 13721936) berechnet und mit 2,34 € beziffert pro Einheit. Die Prämedikation mit Dexamethason im Anschluss an die Chemotherapie wird anhand der Packung

DEXAMETHASON TAD 4 mg Tabletten (100 x 4 mg, PZN 13754404) berechnet und mit 0,78 € pro Einheit beziffert.

Die Prämedikation mit Ondansetron wird anhand einer Packung ONDANSETRON B.Braun 2 mg/ml 8 mg Injektionslösung (20 x 4 ml, PZN 9617363) berechnet und mit 3,70 € pro Einheit beziffert.

Prämedikation Paclitaxel

Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 x 20 mg, PZN 13721936) berechnet und mit 4,67 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin werden anhand der EMESAN 50 mg Tabletten (50 x 50 mg, PZN 02450983) mit 0,14 € abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 x 2 ml, PZN 04109633) mit 3,47 € abgerechnet.

Prämedikation Ramucirumab

Die Kosten der Prämedikation mit Diphenhydramin werden anhand der EMESAN 50 mg Tabletten (50 x 50 mg, PZN 02450983) mit 0,14 € abgerechnet (Tabelle 3-24).

In der Fachinformation zu Irinotecan werden zur empfohlenen prophylaktischen Behandlung mit einem Antiemetikum keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. Dies entspricht der Vorgehensweise des G-BA (29, 30).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	1.740,00 €

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

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
	Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	Prämedikation: Dexamethason	47,30 € bis 283,39 €
		Prämedikation: Ondansetron	128,76 € bis 257,52 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	126,28 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.061,30 € - 2.426,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Irinotecan ^b	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom ^c	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ^a	2.610,00 €
		Leberfunktionstests (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	65,10 €
		Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	57,20 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	494,86 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3.227,16 €
Docetaxel ^b	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ^a	1.740,00 €

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

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
	Magens, Kopf-Hals-Karzinome ^c	Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.069,90 €
Paclitaxel ^b	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom ^c	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ^a	3.910,00 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich (p.o.)	182,75 €
		Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (p.o.)	5,28 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	135,83 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	741,34 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.975,20 €

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
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	<u>Ramucirumab:</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ^a	2.610,00 €
		<u>Ramucirumab:</u> Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (p.o.)	3,52 €
		Ramucirumab: Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	43,01 €
		<u>Ramucirumab:</u> Leberfunktionstests (EBM-Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071, 32435)	181,84 €
		<u>Ramucirumab:</u> Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	494,86 €
		Ramucirumab: Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	3.333,23 €
		<u>Paclitaxel:</u> Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ^a	3.910,00 €
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich (p.o.)	182,75 €
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation Diphenhydramin 50 mg (p.o.)	5,28 €

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
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	135,83 €
		<u>Paclitaxel:</u> Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	741,34 €
		Paclitaxel: Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	4.975,20 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	8.308,43 €
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	Vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	15,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	15,40 €
<p>a: Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (27).</p> <p>b: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien (1, 2) sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label (3) aufgeführt.</p> <p>c: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; AWG: Anwendungsgebiet; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; i.v.: Intravenös; p.o.: Per os.</p> <p>Quellen: (28, 31)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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 €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	189.123,21 €	321,30 € bis 686,15 €	1.740,00 €	191.184,51 € bis 191.549,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Irinotecan ^a	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom ^b	14.088,78 €	617,16 €	2.610,00 €	17.315,94 €
Docetaxel ^a	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des Magens, Kopf-Hals-Karzinome ^b	13.734,17 €	329,90 €	1.740,00 €	15.804,07 €
Paclitaxel ^a	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom ^b	19.773,65 €	1.065,20 €	3.910,00 €	24.748,85 €

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 €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	<u>Ramucirumab:</u> 71.304,94 €	<u>Ramucirumab:</u> 723,23 €	<u>Ramucirumab:</u> 2.610,00 €	<u>Ramucirumab:</u> 74.638,17 €
		<u>Paclitaxel:</u> 19.773,65 €	<u>Paclitaxel:</u> 1.065,20 €	<u>Paclitaxel:</u> 3.910,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 24.748,85 €
		<u>Summe:</u> 91.078,59 €	<u>Summe:</u> 1.788,43 €	<u>Summe:</u> 6.520,00 €	<u>Summe:</u> 99.387,02 €
Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	42.230,98 € ^c	15,40 €	-	42.246,38 €
<p>a: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien (1, 2) sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label (3) aufgeführt.</p> <p>b: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.</p> <p>c: Kontinuierliche Einnahme, daher kein anfallender Verwurf</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; AWG: Anwendungsgebiet; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>					

Die Jahrestherapiekosten für die zVT sind als unterschätzt anzusehen, da neben den hier dargestellten Monotherapien prinzipiell auch Kombinationstherapien zum Einsatz kommen können.

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.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen theoretisch 362 bis 604 erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) 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 im Versorgungsalltag aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen, weiteren zugelassenen Therapien oder sonstigen Einflussfaktoren ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht wird.

Vor Einführung von T-DXd stand nur für die Erstlinien-Therapie des metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ eine spezifisch gegen HER2-gerichtete Therapie zur Verfügung. Patient*innen, die bereits eine Vorbehandlung mit einer Anti-HER2-basierten Therapie erhalten hatten, wurden daher mit einer nicht spezifisch gegen HER2-gerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel behandelt. Trifluridin/Tipiracil kam neben den zuvor nicht genutzten Therapien als zusätzliche Therapieoption ab der dritten Therapielinie in Betracht. Bei einem Teil der Zielpopulation könnten auch weiterhin nicht spezifisch gegen HER2-gerichtete Therapien zum Einsatz kommen.

Zudem ist davon auszugehen, dass nicht bei allen Patient*innen vor dem Einsatz palliativer medikamentöser Tumorthérapien eine HER2-Testung gemäß den Empfehlungen der Leitlinien zur Bestimmung des HER2-Status erfolgt (1). So ergibt sich aus einer prospektiven Beobachtungsstudie, in der Daten von pathologischen Zentren aus dem Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2015 erfasst wurden, eine HER2-Testrate für metastasierte Adenokarzinome des

Magens oder des GEJ von 75,2 % (32). Aktuellere Daten zur HER2-Testrate in Deutschland sind nicht verfügbar. Etwas aktuellere Daten liegen nur für die Niederlande vor: Hier wurde für das Jahr 2016 im klinischen Umfeld eine HER2-Testrate von 88 % errechnet (33). Aufgrund von Unterschieden in den Gesundheitssystemen zwischen den Niederlanden und Deutschland lassen sich diese Daten jedoch schwer auf Deutschland übertragen. Daher lässt sich für Deutschland derzeit keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von T-DXd treffen.

Patient*innenpräferenz/Ärzt*innenpräferenz

Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs ist davon auszugehen, dass sich ein Teil der potenziellen Patient*innen aufgrund individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen gegen eine Therapie entscheidet, oder aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patient*in oder dem Vorliegen weiterer Erkrankungen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit T-DXd erhält. Belastbare Angaben, anhand derer geschätzt werden könnte, in welchem Ausmaß die Versorgungsanteile aus diesen Gründen beeinflusst werden, liegen nicht vor.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist T-DXd nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient*innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Aufgrund dieser Kontraindikationen ist jedoch nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Therapieabbrüche

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patient*innen mit vorzeitigem Therapieabbruch bereits einen Teil der Behandlung erhalten, so dass ein Herausrechnen dieser Patient*innen aus der Zielpopulation den Versorgungsanteil mit T-DXd unterschätzen würde. Zum anderen können Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen sein, dass die Studienpopulation durch die Ein- und Ausschlusskriterien nur Patient*innen mit prinzipieller Eignung für eine Anti-HER2- und Chemotherapie umfasst.

Gemäß Fachinformation ist eine Unterbrechung der Behandlung mit T-DXd bis zur Rückbildung der Nebenwirkung bzw. der Abbruch einer Behandlung mit T-DXd vorgesehen bei:

- Interstitieller Lungenerkrankung
- (Febriler) Neutropenie
- Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit T-DXd wird überwiegend im ambulanten Bereich erwartet. T-DXd 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 T-DXd überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird. Der Anteil der Patient*innen, die im stationären Bereich mit T-DXd behandelt werden, ist somit als gering einzuschätzen. Eine Quantifizierung dieses Patientenanteils ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

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.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patient*innen mit T-DXd behandelt würden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf T-DXd im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden, als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten.

In der Zusammenschau ist jedoch – auch im Hinblick auf die sich stetig verändernde Versorgungslandschaft – keine fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen möglich.

Daichi Sankyo verzichtet daher auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen 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.

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (4, 11, 12), die Empfehlungen der Leitlinien (1, 2) sowie Dosierungsschemata aus der klinischen Praxis (6, 8, 9).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Januar 2023) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 02. Januar 2023) und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib entnommen (27, 28).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (15). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (14).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Leitlinienprogramm Onkologie
(Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe/AWMF). S3-Leitlinie
Magenkarzinom, Langversion 2.0. AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019.
Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 01.12.2022]
2. Lordick F, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, Faber G, et al. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom, Stand: August. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 30.11.2022]
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan

- als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist. Bearbeitungsstand 24.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_Magen-Oesophagus-Ca.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.11.2022]
4. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
 5. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2022.
 6. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44.
 7. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2022.
 8. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78-86.
 9. Honecker F, Claßen J, Preiß J, Dornoff W. Taschenbuch Onkologie - Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2020/212021.
 10. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
 11. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2022.
 12. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Lonsurf® 15 mg/6,14 mg und 20 mg/8,19 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2020.
 13. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
 14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 15. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 04.01.2023]
 16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 2.2022 2022. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. [Zugriff am: 02.12.2022]
 17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

- [onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.3.pdf](https://www.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.3.pdf). [Zugriff am: 01.12.2022]
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. Version 2.2022 - 23. März. 2022.
 19. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
 20. Bardia A, Harnden K, Mauro L, Pennisi A, Armitage M, Soliman H. Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis, Monitoring, and Management of Selected Adverse Events Associated with Trastuzumab Deruxtecan. *The oncologist*. 2022;27(8):637-45.
 21. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Dexamethason acis[®] Tabletten. Stand: Februar 2022.
 22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OL1_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 01.12.2022]
 23. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD[®] 20 mg/40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022.
 24. Aristo Pharma. Fachinformation Emesan[®] Tabletten 50 mg. Stand: Juni 2017.
 25. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von N-Nitrosodimethylamin (NDMA). 2021. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S_TP/m-r/ranitidin.html. [Zugriff am: 30.11.2022]
 26. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm[®] 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2013.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.01.2023]
 28. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Januar 2023. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398. [Zugriff am: 04.01.2023]
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4286/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_BAnz.pdf. [Zugriff am: 30.11.2022]
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, Kombination mit Ipilimumab). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8179/2022-01-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-717_TrG.pdf. [Zugriff am: 30.11.2022]
31. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen der Jahrestherapiekosten (Modul 3A, Abschnitt 3.3) 2023.
 32. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghauser KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch.* 2019;474(5):551-60.
 33. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2020;23(4):579-90.

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 Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von T-DXd entnommen (1).

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

Enhertu® muss von einer Ärztin/einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin/eines Arztes angewendet werden, die/der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu® (T-DXd) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin. Enhertu® darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden.

Patient*innen, die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-low Tumorstatus aufweisen, definiert durch einen Wert von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu® beträgt 6,4 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. Wenn der oder die Patient*in infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu® gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu® dauerhaft abzusetzen.

Prämedikation

Enhertu® ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu® sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei

Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5 HT3 Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie vorzubeugen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28 (entspricht Tabellen 1 und 2 der Fachinformation) 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 3-27: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Anzuwendende Dosis
Empfohlene Initialdosis	6,4 mg/kg
Erste Dosisreduktion	5,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	4,4 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch

Tabelle 3-28: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
ILD/Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	Unterbrechung der Behandlung mit Enhertu [®] 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 (siehe Tabelle 3-27). • Sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroidbehandlung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] dauerhaft absetzen. • Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Kortikosteroidbehandlung einleiten (siehe

Nebenwirkung	Schweregrad		Anpassung der Behandlung
			Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/L$)		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen, dann Dosis beibehalten.
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/L$)		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen • Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-27).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/L$ und Körpertemperatur über $38,3 \text{ °C}$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf $38,8 \text{ °C}$ oder höher.		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu bis zur Rückbildung unterbrechen • Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-27).
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 Behandlung mit Enhertu[®]
	LVEF 40 % bis 45 %	Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzung der Behandlung mit Enhertu[®] • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen
		Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Enhertu[®] 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, Behandlung mit Enhertu[®] 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"> • Behandlung mit Enhertu[®] unterbrechen • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
		<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Enhertu[®] dauerhaft absetzen

Abkürzungen: ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction

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 die Patientin oder 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 Fachinformation). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann nicht bestimmt werden, da eine stark eingeschränkte Nierenfunktion ein Ausschlusskriterium bei klinischen Studien war. Bei Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von interstitieller Lungenerkrankung (ILD, interstitial lung disease)/Pneumonitis von Grad 1 und 2 festgestellt, was zu einem Anstieg von Therapieabbrüchen führte. Bei Patient*innen mit zu Beginn mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, die Enhertu[®] 6,4 mg/kg erhielten, wurden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als bei solchen mit normaler Nierenfunktion. Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patient*innen mit einem Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Normwert (upper limit of normal, ULN), unabhängig vom Aspartat-Transaminase (AST)-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ 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 Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Enhertu® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von Ärzt*innen 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 Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu® (T-DXd) 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 ILD und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 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 3-28 (entspricht Tabelle 2 der Fachinformation) wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). 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 Fachinformation). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient*innen 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 Fachinformation).

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie mit tödlichem Ausgang, 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 Fachinformation).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Unter anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der LVEF beobachtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu[®] und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA [multigated acquisition]- 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 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 3-28/Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Embryofetale Toxizität

Enhertu[®] kann Schäden bei Föten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptorantagonisten, 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 Fachinformation).

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Behandlung mit Enhertu[®] der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens sieben Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu[®] und für mindestens

vier Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient*innen mit mäßig 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 Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

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

Die gemeinsame Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, Cytochrom P450 (CYP) 3A und P-Glykoprotein (P-gp), oder mit Itraconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ungefähr 10 bis 20 %) Anstieg der Expositionen gegenüber T-DXd oder des freigesetzten Topoisomerase-I-Inhibitors DXd. Bei gleichzeitiger Anwendung von T-DXd mit Arzneimitteln, die CYP3A- oder OATP1B-Inhibitoren oder P-gp-Transporter sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Gebärfähige Frauen /Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Behandlung mit Enhertu[®] der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Enhertu[®] und für mindestens sieben Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Männer mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Enhertu[®] und für mindestens vier Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enhertu[®] bei Schwangeren vor. Als HER2-Rezeptorantagonist kann Enhertu[®] jedoch Schäden bei Föten 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 Fachinformation).

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 sieben Monaten nach der letzten Dosis von Enhertu[®] schwanger wird, wird eine strenge Überwachung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob T-DXd in die Muttermilch ausgeschieden wird. Humanes Immunglobulin G geht in die Muttermilch über und das Potenzial für eine Resorption und schwerwiegende Nebenwirkungen beim Kind ist nicht bekannt. Daher dürfen Frauen während der Behandlung mit Enhertu[®] und für sieben 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 T-DXd durchgeführt. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Enhertu[®] die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob T-DXd 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 vier Monate nach der letzten Dosis von Enhertu[®] kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

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

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 Fachinformation).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die maximal verträgliche Dosis von T-DXd ist noch nicht ermittelt worden. In klinischen Studien wurden keine Einzeldosen über 8,0 mg/kg getestet. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patient*innen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von T-DXd entnommen (2).

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 Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder, MAH) alle 6 Monate PSUR vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR 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 – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für T-DXd wurde kein Annex des European Assessment Report (EPAR) gemäß Art. 127a (Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) erstellt. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame

Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von T-DXd entnommen (3).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der 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 EMA
- 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 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 Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen/Betreuer*innen, 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:

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

Der Leitfaden für Ärzt*innen/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 Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal, dass die Informationen über Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis bei jedem Patientenbesuch zu wiederholen sind, einschließlich des Zeitpunkts, zu dem die Patientin oder der Patient

Rat bei Ärzt*innen/medizinischem Fachpersonal einholen sollte (z. B. die Symptome, auf die zu achten ist; die Wichtigkeit, geplante Termine einzuhalten).

- Erinnerung für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal, der Patientin oder dem Patienten die Patientenkarte auszuhändigen, einschließlich des Hinweises, dass die Patientin oder 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 Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal wenden sollten.
- Kontaktdaten der Ärztin oder des Arztes, die/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 Ärzt*innen/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 Ärzt*innen
- 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*innen
- 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.

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.

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung (4).

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von T-DXd sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell betrachtet werden.

Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von T-DXd vorliegen.

Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiterer Bewertung bedarf.

Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-29: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige identifizierte Risiken	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Linksventrikuläre Dysfunktion
Wichtige potentielle Risiken	Embryofetale Toxizität Medikationsfehler durch Produktverwechslung
Fehlende Information	Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung Langzeitsicherheit

Tabelle 3-30: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	In nicht-klinischen Daten wurden dosisabhängige Veränderungen in der Lunge beobachtet (Abschnitt Teil II: Modul SII des RMP). ILD/Pneumonitis wurde in klinischen Studien mit T-DXd berichtet, einschließlich tödlicher Verläufe. Ein unabhängiges Adjudikationskomitee bewertete alle potenziellen Ereignisse von ILD.
---	---

Risikofaktoren und Risikogruppen	Sechs Faktoren von Interesse wurden identifiziert: Patient*innen, die in Japan oder außerhalb Japans behandelt wurden; Dosis von $\geq 7,4$ mg/kg vs. $5,4$ mg/kg; Ausgangssauerstoffsättigung < 95 % vs. ≥ 95 %; mäßige/schwere Nierenfunktionseinschränkung zu Beginn vs. keine Nierenfunktionseinschränkung; Vorhandensein von Lungenerkrankungen (ja vs. nein; Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, frühere ILD/Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungenemphysem oder Strahlenpneumonitis); und Zeit seit Erstdiagnose von $\geq 3,9$ Jahren vs. $< 3,9$ Jahren.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Empfehlungen zur Überwachung von ILD/Pneumonitis und zur Erkennung früher Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Die Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung von ILD/Pneumonitis ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt. Hinweise zur Dosisanpassung für das Risikomanagement der ILD/Pneumonitis sind in der Fachinformation, Abschnitt 4.2, enthalten. Die Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und Patientenkarte</p>
Abkürzungen: ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease); RMP: Risk-Management-Plan	

Tabelle 3-31: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Kardiotoxizität wurde bei Anti-HER2-Therapien, einschließlich der Monotherapie mit Trastuzumab, das eine Warnung vor Kardiomyopathie enthält, beobachtet. In klinischen Studien mit T-DXd wurde in seltenen Fällen eine Verringerung der LVEF beobachtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Empfehlungen für die Überwachung der LVEF-Abnahme sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Hinweise zur Dosisanpassung für das Management des Risikos einer LVEF Abnahme sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>

Abkürzungen: LVEF: Linksventrikuläre Dysfunktion; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan;

Tabelle 3-32: Wichtige potentielle Risiken – Embryofetale Toxizität

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Erkenntnisse aus nicht-klinischen Daten, der potenzielle Mechanismus des freigesetzten Wirkstoffs von T-DXd und die bekannten Auswirkungen von Anti-HER2-Wirkstoffen auf die embryofetale Toxizität lassen vermuten, dass T-DXd möglicherweise den Fötus schädigen kann.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Empfehlungen zur Überprüfung des Schwangerschaftsstatus und zur Anwendung einer Empfängnisverhütung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation enthalten.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan	

Tabelle 3-33: Wichtige potentielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Es wurde über Medikationsfehler zwischen Trastuzumab (d. h. Herceptin) und Trastuzumab Emtansin (d. h. KADCYLA) berichtet.</p> <p>Die Möglichkeit von Medikationsfehlern aufgrund einer Verwechslung von T-DXd mit Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin, die für die Behandlung von Brustkrebs indiziert sind, wird in Betracht gezogen.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 6.6 der Fachinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</p>
Abkürzung: T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan	

Tabelle 3-34: Fehlende Information – Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	T-DXd wurde nicht bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Maximal 10 Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung kamen für den Einschluss in die Studie U201 in Frage; allerdings hatten nur 2 Probanden im Pool
---	--

	Alle Tumorarten $\geq 5,4$ mg/kg zu Studienbeginn eine mittelschwere Leberfunktionsstörung. Basierend auf einer Populations-PK-Analyse nimmt die Clearance des freigesetzten Wirkstoffs von T-DXd mit steigender AST und steigendem Gesamtbilirubin ab.
Risikofaktoren und Risikogruppen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 5.2 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	Analyse von PK- und Sicherheitsdaten bei mindestens 10 Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörungen aus laufenden klinischen Studien der Phase 2 oder 3.
Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; PK: Pharmakokinetik; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan	

Tabelle 3-35: Fehlende Information – Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Langzeitsicherheit

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Die mediane Behandlungsdauer (definiert als: Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis + 21) im HER2-positiven Brustkrebs 5,4 mg/kg Pool (N = 234) betrug 9,82 Monate (Spanne: 0,7 bis 37,1). Insgesamt 164/234 (70,1 %) der Patient*innen wurden seit > 6 Monaten behandelt, 127/234 (54,3 %) seit > 9 Monaten, 69/234 (29,5 %) seit > 12 Monaten und 5/234 (2,1 %) seit > 24 Monaten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Kommunikation zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP entnommen.

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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
2. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Product information Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan). 2023.
4. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. EU Risk Management Plan (RMP) Enhertu (Trastuzumab Deruxtecan/T-DXd) Version 4.0. Stand der Information: 14. Dezember 2022.

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 3-36 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 3-36 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 3-36: 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	Beobachtung und Betreuung	Enhertu® muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
2	Vollständiger Blutstatus	Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu® und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Seite 3, Abschnitt 4.4	ja
3	Untersuchung der Herzfunktion	Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu® 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. Seite 3, Abschnitt 4.4	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)
4	Herstellung einer Infusionslösung	Enhertu® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einer Ärztin, einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Seite 3, Abschnitt 4.2	ja
5	Überprüfung des Schwangerschaftsstatus	Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Behandlung mit Enhertu® der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Seite 3, Abschnitt 4.4 und 4.6	ja
6	HER2Status	Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan gegen ein Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von ≥ 2 durch In-situ – Hybridisierung (ISH) oder durch <i>Fluoreszenz-in-situ</i> -Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem <i>In-vitro</i> -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. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
7	Prämedikation	Vor jeder Dosis Enhertu® sollten die Patienten daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT3 Rezeptorantagonist und/oder einem NK1 Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Übelkeit und Erbrechen nach der Chemotherapie vorzubeugen. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
8	ILD	Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen,	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)
		einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Seite 2, Abschnitt 4.2	
Abkürzungen: 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISH: In-situ-Hybridisierung; IVD: In-vitro-Diagnostik; LVEF: Linksventrikuläre Auswurffraktion; MUGA: Multigated acquisition; NK1: Neurokinin-1			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation mit Stand Januar 2023 entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36, 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 3-36 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Angaben basieren auf der EBM-Version vom 2023/Q1.

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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.