

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 inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation 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	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	81
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	117
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	125
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	126
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien.....	19
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien	20
Tabelle 3-3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach immunhistochemischer Klassifikation	22
Tabelle 3-4: HER2-Immunoscoreing beim Mammakarzinom	26
Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms für Deutschland (ICD-10 C50).....	35
Tabelle 3-6: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018.....	36
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019	39
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) für Deutschland für die Jahre 2020 bis 2028	40
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-10: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III für das Diagnosejahre 2023	44
Tabelle 3-11: Kumulative Inzidenzen für die Progression zu UICC-Stadium IV, für einen Progress mit Lokalrezidiv, einen Progress mit Lymphknotenrezidiv sowie einen Progress mit lokoregionärem Rezidiv in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression.....	45
Tabelle 3-12: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV übergehen	45
Tabelle 3-13: Anzahl der Patient*innen aus den UICC-Stadien I bis III, die im Jahr 2023 ein lokoregionäres Rezidiv erleiden	47
Tabelle 3-14: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV	53
Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation.....	53
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-22: 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten	90
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	93
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	96
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	101
Tabelle 3-26: Dosisreduktionsschema	110
Tabelle 3-27: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	110
Tabelle 3-28: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	121
Tabelle 3-29: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	121
Tabelle 3-30: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion.....	122
Tabelle 3-31: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale Toxizität.....	123
Tabelle 3-32: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung	123
Tabelle 3-33: Fehlende Information – Anwendung bei Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	124
Tabelle 3-34: Fehlende Information – Anwendung bei Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Langzeitsicherheit.....	124
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Überblick zur Diagnostik von HER2.....	24
Abbildung 3-2: Übersicht über die regelhaft empfohlenen Therapiesequenzen für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet.....	31
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018 je 100.000.....	36
Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2016 bis 2018	37
Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard).....	38
Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin
Abs.	Absatz
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
AST	Aspartat-Transaminase
BRCA	BReast CAncer
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (compound annual growth rate)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CEP17	Zentromerregion des Chromosoms 17 (centromeric region of chromosome 17)
CISH	Chromogen-In-Situ-Hybridisierung
ClCr	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CYP	Cytochrom P450
e.V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (estrogen receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-In-Situ- Hybridisierung
G	Grad (grading)

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation (germline BRCA)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
is	In-situ
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	International Unit
IVD	In-vitro-Diagnostik
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
Ki67	Kiel-Antigen Nr. 67
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction)
MAH	Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
MBC	Metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer)
mi	Mikrometastasen
mTNBC	Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs (metastatic triple negative breast cancer)
MUGA	Multigated acquisition
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NK1	Neurokinin-1

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
p.o.	Per os
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
PgR	Progesteronrezeptor
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SISH	Silber-In-Situ-Hybridisierung
SmPC	Summary of Product Characteristics
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Dreifach negativer Brustkrebs (triple negative breast cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwert (upper limit of normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
VK	Verkaufspreis
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.

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten

nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2) (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für T-DXd ist

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) (2) oder
- Sacituzumab Govitecan (nur für Patient*innen mit Hormonrezeptor (HR)-negativem Brustkrebs).

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).

Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Anwendungsgebiet erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fanden am 27. September 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-158), 30. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-064) und am 07. Dezember 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-254) statt (2-4).

Die zVT für T-DXd als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, wurde vom G-BA wie folgt festgelegt (2):

- Capecitabin oder
- Eribulin oder

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

Dieser Festlegung des G-BA wird grundsätzlich gefolgt. Daiichi Sankyo sieht zusätzlich zu den vom G-BA benannten Optionen in der Patientengruppe der Patient*innen mit negativem HR-Status den Wirkstoff Sacituzumab Govitecan als zweckmäßig an.

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.

Für das Anwendungsgebiet erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, wurde die zVT vom G-BA wie folgt festgelegt (4):

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst sowohl HR-positiven als auch HR-negativen Brustkrebs. Die verfügbaren Therapieoptionen für den HR-negativen Brustkrebs gemäß Anwendungsgebiet werden nach Überzeugung von Daiichi Sankyo nicht ausreichend berücksichtigt, sodass der Festlegung der zVT des G-BA nur in Teilen gefolgt wird.

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

Hinsichtlich der Kriterien 1 bis 3 ist die Bestimmung der zVT durch den G-BA aus Sicht von Daiichi Sankyo grundsätzlich nachvollziehbar (4). Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4, d. h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. In Hinblick auf den anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate; ADC) Sacituzumab Govitecan aus Sicht von Daiichi Sankyo ebenso eine Therapiealternative für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs dar.

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

1. der medizinische Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan durch den G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren bereits festgestellt wurde und
2. Sacituzumab Govitecan in die Empfehlungen nationaler und internationaler versorgungsrelevanter Leitlinien aufgenommen wurde, was die weitreichende Anerkennung durch die Fachgesellschaften als neuen Therapiestandard widerspiegelt.

Die einzelnen Aspekte werden im Folgenden näher erläutert.

1. Medizinischer Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan wurde durch den G-BA festgestellt

Der G-BA stellte in seiner Beschlussfassung im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan bei der Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs (metastatic triple negative breast cancer, mTNBC) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen fest (5). Das im Verfahren bewertete Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan umfasst einen relevanten Teil der Zielpopulation von T-DXd für das vorliegende Dossier. Der Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan besteht darüber hinaus gegenüber den identischen zVT-Optionen, die durch den G-BA auch für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd benannt wurden. Entsprechend sollte Sacituzumab Govitecan auch als zVT für die Gruppe der HR-negativen Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit aufgenommen werden.

2. Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz in versorgungsrelevanten Leitlinien

Sobald der patientenrelevante Nutzen eines Arzneimittels durch nationale und internationale Fachgesellschaften anerkannt und in die von diesen herausgegebenen Behandlungsempfehlungen und Therapieleitlinien aufgenommen worden ist, kann davon ausgegangen werden, dass das Arzneimittel dem anerkannten Stand der medizinischen Versorgungspraxis entspricht und im Versorgungsalltag auch in relevantem Maße zur Anwendung kommt. Mit der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), European Society for Medical Oncology (ESMO), dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen aktuell bereits vier für den deutschen und internationalen Versorgungskontext Fachgesellschaften in ihren Leitlinien für Patient*innen mit mTNBC eine Therapie mit Sacituzumab Govitecan (6-9). Die Aufnahme in vier Leitlinien und der durch den G-BA bestätigte Zusatznutzen zeigen die Bedeutung von Sacituzumab Govitecan für die Versorgung von Patient*innen mit HER2-negativem Brustkrebs in Deutschland. Entsprechend bestätigen auch die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in ihren schriftlichen Äußerungen Sacituzumab Govitecan als mögliche Behandlungsoption für Patient*innen mit mTNBC nach mindestens zwei systemischen Vortherapien (4).

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patient*innen mit HER2-low Expression (Immunhistochemie [IHC]I+ oder ICH2+/In-situ-Hybridisierung ISH-). Die Behandlung dieser Patient*innen erfolgt nach den aktuellen Leitlinien und nach den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in der schriftlichen Äußerung gemäß den Therapieempfehlungen für HER2-negativen Brustkrebs (4). Vor diesem Hintergrund stellt Sacituzumab Govitecan für alle Patient*innen mit negativem HR-Status innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets eine mögliche zusätzliche zielgerichtete Option dar.

Fazit

Aus Sicht von Daiichi Sankyo spricht der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse sowohl in Deutschland als auch international eindeutig dafür, dass Sacituzumab Govitecan für Patient*innen mit negativem HR-Status innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets eine weitere zweckmäßige Therapieoption und somit auch eine zVT im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren darstellt.

Somit kommen für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden zVT in Betracht:

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) (2) oder

- Sacituzumab Govitecan (nur für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs).

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 2018-B-158; 2022-B-064 und 2022-B-254). Zur Beschreibung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurden zudem indikationsspezifische deutsche und internationale Leitlinien 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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V. Beratungsanforderung 2022-B-064. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des Mammakarzinoms. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-158. DS-8201a zur Behandlung von Patienten mit HER-2 niedrig exprimierendem, unresezierbarem und/oder metastasiertem Brustkrebs. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V. Beratungsanforderung 2022-B-254. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

- [online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdat.pdf](#). [Zugriff am: 15.12.2022]
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2022 - June 21, 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 15.12.2022]
 8. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
 9. Moy B, Rumble RB, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(26):3088-90.

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 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben (1).

Definition und Krankheitsbeschreibung

Brustkrebs (Mammakarzinom) beschreibt bösartige Neubildungen der Brustdrüse (2, 3). Mit etwa 66.800 Neuerkrankungen (Prognose für das Jahr 2022) ist Brustkrebs die bei weitem häufigste Krebsart bei Frauen in Deutschland (3). Bei Männern ist Brustkrebs sehr selten. In Deutschland erkranken jährlich etwa 770 Männer an Brustkrebs (Prognose für 2022) (3).

Brustkrebs ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen (4). Die Sterberate für Patient*innen mit einem inoperablen (d. h. lokal fortgeschrittenen) oder metastasierten Brustkrebs ist dabei besonders hoch. Konkret verstirbt in etwa ein Viertel der Patient*innen innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose eines metastasierten Brustkrebs und weniger als ein Drittel der Patient*innen überlebt länger als fünf Jahre (3, 5).

Pathogenese

Die Pathogenese des Mammakarzinoms ist multifaktoriell und wird sowohl durch genetische als auch durch erworbene Risikofaktoren begünstigt. Die bedeutendsten Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht sowie ein hohes Alter. Das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken liegt bei Männern bei 0,1 % (absolut 1 von 790) gegenüber 12,8 % (1 von 8) bei Frauen. Das Risiko steigt zudem mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen mit 70 Jahren in etwa siebenmal höher als bei Frauen mit 30 Jahren (6-10).

Von besonderer Bedeutung sind darüber hinaus hormonelle, genetische und toxische Einflussfaktoren. Zu den hormonellen Risikofaktoren zählen eine frühe Menarche und eine späte Menopause, späte oder keine Schwangerschaft und eine langfristige postmenopausale Hormonersatz-Therapie. Dagegen sind Schwangerschaften und Geburten sowie eine lange Stillzeit mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert (7-9).

Zu den genetischen Einflussgrößen zählen die sogenannten Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene. Eine besonders wichtige Rolle spielen Keimbahnmutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und 2 (BRCA1/2), partner and localizer of BRCA2 (PALB2) oder RAD51C, die mit einem hohen Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Auch bei Männern gelten genetische Mutationen, insbesondere im BRCA2-Gen, als relevante Risikofaktoren. Eine anamnestisch familiäre Belastung, wie das vermehrte Auftreten von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen (vor allem in jungen Jahren) in einem Zweig der Familie, weist auf das Vorliegen einer genetischen Prädisposition hin (6-10).

Toxische Einflussgrößen sind Risikofaktoren, die mit einem ungesunden Lebensstil assoziiert sind. Hierzu zählen unter anderem Bewegungsmangel, Übergewicht (Adipositas), Typ II Diabetes mellitus, fettreiche Ernährung sowie ein hoher Konsum von Alkohol und Nikotin (9). Aber auch eine Bestrahlung der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter, z. B. im Rahmen einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung, gilt als Risikofaktor (7, 8). Darüber hinaus sind auch eine hohe mammografische Dichte sowie Erstkarzinome in der kontralateralen Brust Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen (7, 8).

Klinische Symptome

In frühen Stadien verläuft eine Brustkrebserkrankung meist symptomlos. Erste Symptome treten häufig lokal auf, z. B. tastbare Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors, Einziehung der Haut, Veränderungen der Kontur bis hin zur Asymmetrie der Brust, neu aufgetretene Einziehung der Brustwarze, Sekretion oder Blutung aus der Brustwarze auf der betroffenen Seite, Hautrötungen und Überwärmung. Weitere lokale Symptome sind tastbar vergrößerte Lymphknoten in der Achselhöhle oder oberhalb des Schlüsselbeins. Bei fortschreitender Erkrankung kann es zudem zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen. Symptome aufgrund von Metastasen sind unter anderem Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen in der Achselhöhle, Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Husten und Atemnot bei Metastasierung in die Lunge oder das Brustfell, Gelbsucht und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen (11).

Diagnostik und molekularpathologische Typisierung

Screening und Diagnostik

Bedingt durch die Brustkrebshäufigkeit bei Frauen sowie den altersbedingten Anstieg der Häufigkeit wird Frauen ab 30 Jahren empfohlen, regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen. Hierzu zählen das regelmäßige ärztliche Abtasten der Brust, sowie für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr die Teilnahme am Nationalen Mammografie Screening Programm (12). Zudem sollte Frauen mit genetischer Disposition ein entsprechender Gentest angeboten werden. Bei bestätigter BRCA1-, BRCA2- oder RAD51C-Mutation sollte eine Tastuntersuchung bereits ab dem 25. Lebensjahr und eine Mammografie ab dem 40. Lebensjahr erfolgen. Frauen mit Mutationen sollten außerdem ab dem 25. Lebensjahr regelmäßig Ultraschalluntersuchungen sowie Magnetresonanztomografien durchführen lassen (12, 13).

Initialdiagnostik

Liegt ein Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung vor, sollte der Befund neben der klinischen Untersuchung durch bildgebende Verfahren wie die Mammografie, Mammasonografie oder die Magnetresonanztomografie sowie durch eine histologische Untersuchung von Gewebebiopsien abgesichert werden (14). Bestätigt sich der Verdacht auf Brustkrebs, können mit Hilfe der Gewebebiopsie weitere Aussagen über den Tumor getroffen werden.

Eine erste Einschätzung hinsichtlich der Aggressivität bzw. Wachstumsgeschwindigkeit des Brustkrebses gibt der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert). Eine schlechtere Differenzierung, die sich durch eine starke Unterscheidung vom umliegenden normalen Brustgewebe auszeichnet, ist mit einer höheren Wachstumsrate und somit auch höheren Bösartigkeit des Tumors verbunden. (12).

Die molekularpathologische Klassifikation basiert auf dem genomischen Erscheinungsbild der Krebszellen und teilt Krebszellen in molekulare Subtypen ein, in Abhängigkeit davon, ob diese bestimmte Gene exprimieren (siehe auch Unterabschnitt Molekularpathologische Typisierung). Darüber hinaus dienen Ausbreitungsdiagnostik und Staginguntersuchungen, also die Bestimmung eines möglichen Lymphknotenbefalls mittels Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und Computertomografie (CT) bzw. Skelettszintigrafie zur Detektion von Metastasen, der Bestimmung des Tumorstadiums.

Stadieneinteilung

Die Einstufung des Krankheitsstadiums erfolgt auf der Grundlage der Ergebnisse aus der oben genannten Diagnostik. Eingestuft wird anhand der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation maligner Tumoren, die in Zusammenarbeit mit der Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben wird (15). Diese Klassifikation entspricht der des Manual for Staging of Cancer des American Joint Committee on Cancer (AJCC). In Tabelle 3-1 ist die Klassifikation des Mammakarzinoms 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 aktuellen, 8. Auflage der UICC/AJCC-TNM-Kriterien sind in

Tabelle 3-2 dargestellt. Für das metastasierte Stadium (UICC-Stadium IV) haben sich zwischen der 7. und der 8. Auflage keine Änderungen ergeben.

Tabelle 3-1: Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien

Klassifikation		Tumor
T: Primärtumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma-in-situ
T1		Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2		Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3		Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4		Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
	T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust)
	T4c	Kriterien 4a und 4b
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N: Regionale Lymphknoten		
Nx		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2		Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3		Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten

Klassifikation		Tumor
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten
M:Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; is: In situ; M: Vorliegen von Fernmetastasen; M0: Keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen; mi: Mikrometastasen; N: Lymphknotenstatus (Node); T: Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control		
Quelle: (12)		

Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien

UICC-Stadium	8. Edition		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
	T1mi	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
	T1mi	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T1mi	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T1mi	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0

UICC-Stadium	8. Edition		
	T	N	M
IIIC	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; is: In situ; M0: Keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen; mi: Mikrometastasen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (12)

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben (1). Gemäß der vorstehenden Klassifizierung befinden sich Patient*innen mit metastasierter Erkrankung sämtlich im Stadium IV, während sich eine inoperable Erkrankung nicht eindeutig einem bestimmten Stadium zuordnen lässt.

Molekularpathologische Typisierung

Die molekularpathologische Typisierung anhand von Gewebematerial kann eine zusätzliche Unterstützung für die individuelle Therapieentscheidung darstellen. Diese Klassifikation unterscheidet zwischen vier intrinsischen Brustkrebstypen: Luminal A-Typ, Luminal B-Typ, HER2-Typ und Basal-ähnlicher-Typ. Grundlage ist der sogenannte Genexpressionstyp, d. h., welche Gene im Tumor aktiviert bzw. deaktiviert sind (16). Da die Anwendung entsprechender Genexpressionstest jedoch noch nicht flächendeckend etabliert ist, erfolgt die Klassifikation weiterhin anhand immunhistochemischer Prognose- und Prädiktivfaktoren (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach immunhistochemischer Klassifikation

Molekularer Subtyp nach immunhistochemischer Klassifikation	Definition
Luminal A-Typ	ER- und PgR-positiv HER2-negativ Ki67 niedrig Meist G1
Luminal B-Typ	HER2-negative Luminal B-Typ ER-positiv und eines der folgenden Kriterien PgR-negativ Ki67 hoch G2-G3
	HER2-positive Luminal B-Typ ER-positiv HER2 überexprimiert oder amplifiziert Ki67 niedrig oder hoch
HER2-Typ	HER2 überexprimiert oder amplifiziert ER- und PgR-negativ
TNBC	ER- und PgR-negativ HER2-negativ
Abkürzungen: ER: Östrogenrezeptor; G: Grad; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Ki67: Kiel-Antigen Nr. 67; PgR: Progesteronrezeptor; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs Quelle: (12)	

Die Bestimmung der Antigen Ki-67 (Ki67)-Proliferation sowie des HR- und HER2-Status sind hierbei neben dem Grading essentiell für die Therapieplanung. Diese Marker sollten für alle invasiven Mammakarzinome bestimmt werden (12). Auf Basis dessen kann auf den molekularpathologischen Subtyp geschlossen werden. So handelt es sich beispielsweise bei einem HR-positiven/HER2-negativen Tumor mit niedriger Ki67-Proliferation und Grading G1 meist um einen Luminal-A-Tumor.

Der Ki67-Faktor lässt Rückschlüsse auf das Wachstumsverhalten von Krebszellen zu und dient damit in Kombination mit dem Grading, dem HR-Status und dem HER2-Status als Marker für die Risikobestimmung. Der Ki67-Faktor ist dabei besonders für die Abwägung der Notwendigkeit einer Chemotherapie von Bedeutung (17).

In der inoperablen oder metastasierten Situation sind in der klinischen Praxis vor allem die Bestimmungen des HR-Status und des HER2-Status relevant – falls möglich auch anhand von Metastasen. HR und HER2 gelten als wichtige Biomarker für die individuelle Therapieentscheidung und sind die Hauptprädiktoren für das Krankheitsverhalten (17).

HR als Biomarker

HR sind Bindungsstellen auf oder in Zellen, über die Signale von außen in die Zelle vermittelt werden und damit deren Wachstum beeinflussen. Wie gesunde Brustdrüsenzellen haben auch die daraus entstandenen Krebszellen oft Rezeptoren für die weiblichen Hormone Östrogen und Progesteron. Das Wachstum dieser Zellen wird durch diese Hormone gefördert. Bei einem Großteil der Brustkrebspatient*innen (etwa 70 bis 80 %) liegt ein positiver HR-Status vor, also eine erhöhte Expression dieser Rezeptoren im Tumorgewebe (18-21). Diese Patient*innen profitieren folglich von antihormonell wirksamen Medikamenten (den sogenannten endokrinen Therapien), die die Hormonbildung oder die Hormonwirkung und damit das Wachstum der Krebszellen unterdrücken.

HER2 als Biomarker

HER2 ist ein relevanter Biomarker in der Behandlung von Brustkrebspatient*innen. Der HER2-Rezeptor gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren, die zahlreiche Prozesse des Zellwachstums, der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung, der Zellmigration und Apoptose regulieren. Dadurch ist ein positiver HER2-Status mit einem besonders aggressiven Verlauf der Krebserkrankung assoziiert, kann jedoch auch zielgerichtet therapiert werden (12). Etwa 20 bis 30 % der Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs gelten als HER2-positiv; die übrigen Patient*innen (ca. 70 bis 80 %) wurden nach bisheriger Klassifikation als HER2-negativ eingestuft (5, 18-23).

Testung auf HER2 und HER2-Klassifikation vor Zulassung von T-DXd im Anwendungsgebiet

Der HER2-Status wird mittels Immunhistochemie (IHC) bzw. In-situ-Hybridisierung (ISH) bestimmt. Dabei wurde traditionell, das heißt vor der Zulassung von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet, 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 positiver ISH (ISH+) definiert (24, 25).

Zum Nachweis der HER2-Überexpression wird in der Regel zunächst eine IHC-Untersuchung durchgeführt. In der Regel erfolgt dieses aus dem Gewebematerial einer Stanzbiopsie. Hierfür können Gewebeproben sowohl aus endoskopischen Biopsien als auch aus chirurgischen Resektaten verwendet werden. In Abhängigkeit von der Intensität der IHC-Färbung wird ein Score von 0 bis 3+ vergeben (siehe Tabelle 3-4 und Abbildung 3-1) (26).

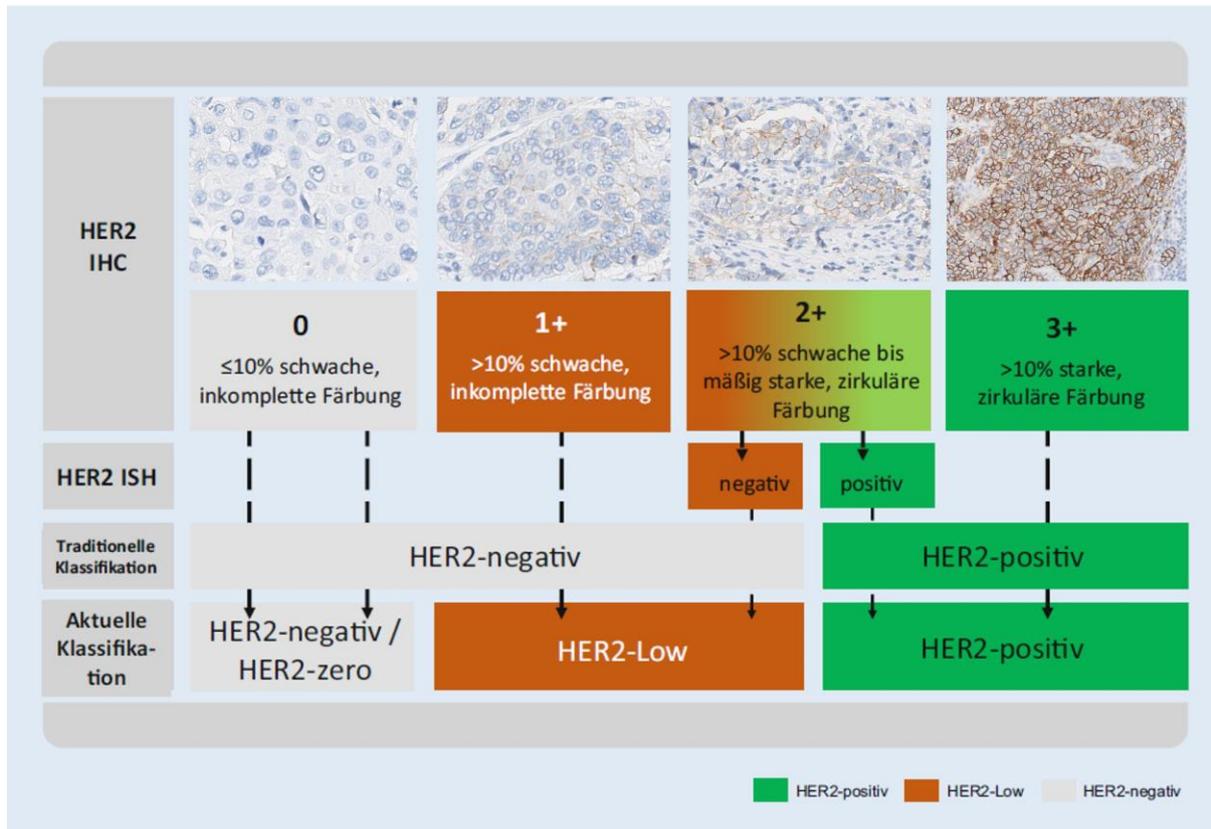


Abbildung 3-1: Überblick zur Diagnostik von HER2

Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung

Quelle: Adaptiert aus (27)

In Fällen, in denen die IHC kein eindeutiges Ergebnis liefert (IHC2+), ist zusätzlich eine Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus entsprechend der Leitlinie der ASCO und des College of American Pathologists für die HER2-Testung erforderlich (26). Dabei kommen verschiedene Methoden der ISH in Betracht, welche sich in der verwendeten Markierungssonde unterscheiden, wie Fluoreszenz-ISH (FISH), Silber-ISH (SISH) oder Chromogen-ISH (CISH). FISH gilt als Goldstandard der HER2-Testung, die Durchführung ist jedoch technisch anspruchsvoll. SISH und CISH haben den Vorteil, dass die Analyse mit einem konventionellen Hellfeldmikroskop erfolgen kann und eine Auswertung des Ergebnisses im Gewebekontext möglich ist. HER2-Positivität in der ISH ist gegeben, wenn das Verhältnis der Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zur Anzahl der Kopien der Zentromerregion des Chromosoms 17 (centromeric region of chromosome 17, CEP17) größer oder gleich zwei ist ($HER2/CEP17\text{-Ratio} \geq 2$). Ist bei uneindeutigem IHC-Ergebnis (IHC2+) das ISH-Ergebnis positiv, gilt der oder die Patient*in als HER2-positiv. Andersherum werden Patient*innen mit uneindeutigem IHC-Ergebnis und negativem ISH-Ergebnis, wie auch Patient*innen mit IHC-Scores von 0 und 1+, traditionell als HER2-negativ klassifiziert. Dies führt folglich zu der vor der Zulassung von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet gängigen binären Einteilung in HER2-positiv vs. HER2-negativ (12, 26).

HER2-Klassifikation nach Zulassung von T-DXd im Anwendungsgebiet

Traditionell erfolgte die HER2-Klassifizierung binär, da für die klinische Entscheidungsfindung einer anti-HER2-Therapie nur relevant war, ob Positivität oder Negativität entsprechend der gültigen Leitlinie besteht. Die tatsächliche HER2-Expression erfolgt jedoch nicht in Abstufungen, weshalb Patient*innen auch eine niedrige HER2-Expression aufweisen können. Die traditionelle HER2-Klassifikation wird der Variabilität der Patient*innen mit einem gemäß gängiger Definition negativen HER2-Status daher nicht gerecht. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass Patient*innen mit niedrigem HER2-Status (IHC 1+ und IHC 2+ und ISH-) eine klinisch relevante, eigenständige Population bilden, die sich bedeutend von Patient*innen mit eindeutig negativem HER2-Status (IHC 0) unterscheidet und ebenfalls von einer anti-HER2-gerichteten Therapie profitieren können (17, 28-32).

Mit T-DXd konnte in der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 zum ersten Mal gezeigt werden, dass auch Patient*innen mit einer niedrigen HER2-Expression (sogenannte HER2-low-Gruppe) deutlich von einer anti-HER2-Therapie profitieren, was zu einem Paradigmenwechsel in der Subtypenkategorisierung führt (17, 29, 33, 34).

Anstelle der zuvor gängigen binären Einteilung in HER2-positiv und -negativ, erfolgt aktuell beim HER2-Status infolge der Zulassung von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet eine differenziertere Einteilung in HER2-positiv, HER2-low und HER2-negativ (siehe Tabelle 3-4 und Abbildung 3-1) (27). Empfehlungen für die Anwendung von T-DXd und somit auch hinsichtlich der neuen HER2-Klassifizierung sind in den aktuellen Leitlinien des NCCN, der ASCO und der deutschen AGO bereits enthalten (31, 35, 36). Dabei machen Patient*innen mit Status HER2-low etwa 60 % der derzeit als HER2-negativ klassifizierten Patient*innen und in etwa die Hälfte aller Brustkrebspatient*innen aus (17, 32). Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Tabelle 3-4: HER2-Immunoscoreing beim Mammakarzinom

Färbeintensität: IHC-Score	Resektatbeurteilung/ Biopsiebeurteilung	HER2-Status (traditionelle Klassifikation)	HER2-Status (aktualisierte Klassifikation)
0	Keine Membranfärbung oder unvollständige, sehr schwache, kaum wahrnehmbare Membranfärbung, in < 10 % der Tumorzellen	Negativ	Negativ
1+	Unvollständige, sehr schwache, kaum wahrnehmbare Membranfärbung, in ≥ 10 % der Tumorzellen	Negativ	Low
2+	Schwache bis mittelgradige, komplette Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Negativ (ISH-)	Low (ISH-)
		Positiv (ISH+)	Positiv (ISH+)
3+	Umlaufende, starke und komplette Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Positiv	Positiv

Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung
Quellen: (26, 32)

Therapieziele

Generell hängen die Therapieziele in der Indikation Brustkrebs entscheidend vom Stadium bei der Diagnose ab. Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom kann lediglich palliativ behandelt werden. Palliativmedizin ist nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, 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“ (37). Eine palliativ intendierte Therapie ist Teil eines palliativmedizinisch ausgerichteten Behandlungskonzepts und sollte deshalb diese Ziele berücksichtigen (12).

Neben der Erhaltung der Lebensqualität ist das Ziel einer medikamentösen Krebstherapie in der metastasierten Situation eine Verlängerung der Lebenszeit. Dies kann, ebenso wie die Stabilisierung der Lebensqualität, durch eine verbesserte Symptomkontrolle erreicht werden. Jedoch sind hier die therapiebedingten Belastungen zu berücksichtigen, da (chemo-) therapieassoziierte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Sensibilitätsstörungen (Neuropathie), Fieber, Schwäche oder Abgeschlagenheit die Patient*innen belasten und deren Lebensqualität beeinträchtigen (38).

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 der Betroffenen und deren Angehörigen neu bewertet und gegebenenfalls angepasst werden.

Zudem sollte eine Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patient*innen, bei reduziertem Allgemeinzustand oder relevanten Komorbiditäten bzw. Zweitmalignomen) erfolgen. Zur Gesamtevaluation gehört die regelmäßige Beurteilung der Lebensqualität, subjektiver und objektiver Toxizitäten, des Allgemeinzustands und von Symptomen (10). Eine Abwägung der Patienteninteressen für eine lebensverlängernde antitumorale Therapie einerseits und die palliativmedizinische Betreuung/Mitbetreuung in nicht-heilbarer Therapiesituation andererseits steht dabei im Vordergrund (12).

Prognose

Die Prognose wird durch das UICC-Stadium bedingt und hängt zudem entscheidend vom immunhistochemischen bzw. molekularpathologischen Subtyp und den damit einhergehenden Behandlungsmöglichkeiten ab (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Beim metastasierten Brustkrebs ist die Prognose darüber hinaus auch vom Ort und von der Anzahl der Metastasen, von der Zeit zwischen Diagnose und Metastasierung, Art und Anzahl der Vortherapien, und vom Alter und bestehenden Komorbiditäten der Patient*innen abhängig (39).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit verschlechtert sich mit zunehmendem UICC-Stadium. Bei metastasiertem Brustkrebs (UICC-Stadium IV) sind die Prognosen besonders ungünstig (3). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient*innen im Stadium IV beträgt 73,8 %, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt lediglich bei 28,3 % bis 31 % (3, 5). Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose von Metastasen liegt bei 28 bis 34 Monaten (5, 39).

Die Prognosen unterscheiden sich jedoch noch einmal deutlich zwischen den unterschiedlichen molekularpathologischen Subgruppen. In der metastasierten Situation wird in Abhängigkeit des HR-Status sowie des HER2-Status (nach traditioneller Klassifizierung) zwischen drei therapierelevanten Kategorien unterschieden: 1.) HER2-positiv (etwa 15 bis 20 % der Patient*innen), 2.) HR-positiv/HER2-negativ (etwa 70 %) und 3.) HR-negativ/HER2-negativ (auch als TNBC bezeichnet; etwa 15 %) (40). Patient*innen mit positivem HER2-Status, die zielgerichtet mit einer anti-HER2-Therapie behandelt werden, haben trotz des besonders aggressiven Subtyps die besten Überlebensprognosen, da der HER2-Status als ursprünglich negativer prognostischer Faktor auf Basis der verfügbaren Therapien einen positiven prädiktiven Faktor darstellt (12) (siehe Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassung

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom stellt eine histologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch heterogene Erkrankung dar, die in der Regel nur palliativ behandelt werden kann. Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status. Die traditionelle dichotome Einteilung des HER2-Status in „positiv“ und „negativ“ versagt Patient*innen mit einem nur nominell negativen HER2-Status (je nach HR-Status zwischen 33 % und 57 % der traditionell als HER2-negativ klassifizierten Patient*innen, siehe Abschnitt 3.2.4) den Zugang zu einer zielgerichteten Therapieoption.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. T-DXd stellt die erste zugelassene HER2-gerichtete 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 inoperable oder metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp. HER2-positiver Brustkrebs kann zielgerichtet mit einer anti-HER2-Therapie behandelt werden, was die Prognose für die betroffenen Patient*innen, trotz des besonders aggressiven Typs, in den letzten Jahren deutlich verbessert hat (1, 12, 41-44). Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HER2-low Brustkrebs existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-negativer Tumoren behandelt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 zeigen jedoch, dass auch Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs von einer anti-HER2-Therapie mit T-DXd profitieren (29, 33, 34).

Prognosen und Therapieoptionen für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs

Die Prognosen und Therapieoptionen für die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs hängen in erster Linie vom HR-Status ab. Das mediane Gesamtüberleben bei Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs beträgt nur etwa 24 bis 43,3 Monate nach dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen (45-49). Die Prognose für Patient*innen mit einem TNBC ist sogar noch deutlich schlechter (45, 50). Dies bedingt sich durch das Fehlen prädiktiver Faktoren, wie dem HR-Status, für eine endokrinbasierte Therapie. Das mediane Gesamtüberleben nach dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen in dieser Patientengruppe beträgt lediglich 10 bis 17 Monate und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei nur 11 % (45, 47, 50-52).

Die Abbildung 3-2 gibt einen Überblick über die derzeit regelhaft empfohlenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Patient*innen mit inoperablem oder

metastasiertem HR-positivem/HER2-low Brustkrebs werden in der Regel, entsprechend den Empfehlungen für Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs, in der Erstlinie mit einer endokrinbasierten Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitor behandelt (12, 13, 31, 53-55). In der zweiten Linie kann eine Kombination von Exemestan und Everolimus oder eine endokrine Monotherapie verabreicht werden (56). Patient*innen mit einer BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn können nach Ausschöpfen der endokrinen Therapieoptionen eine Therapie mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-Inhibitor (Olaparib, Talazoparib) erhalten (10, 31, 53, 55). Allgemein ist bei Nicht-Ansprechen auf eine endokrine Therapie oder nach Ausschöpfen aller verfügbaren endokrinen Behandlungsmaßnahmen und folgender endokriner Resistenz eine Chemotherapie indiziert (12). Eine Chemotherapie erfolgt in der Regel in der Drittlinie.

Die therapeutischen Alternativen bei inoperablem oder metastasiertem HR-negativem/HER2-low Brustkrebs sind in etwa vergleichbar mit denen bei endokrin austherapiertem HR-positivem/HER2-low Brustkrebs. Die Patient*innen werden, entsprechend der Therapieempfehlung für TNBC, in Abhängigkeit ihrer programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-Expression und ihrem BRCA1/2-Keimbahnmutationsstatus therapiert. Spätestens in der zweiten Linie erfolgt jedoch in der Regel eine Chemotherapie. Sofern die Patient*innen keine PD-L1-Expression und keine BRCA1/2-Keimbahnmutation aufweisen, erhalten sie bereits in der Erstlinie standardmäßig eine Mono- oder Kombinationschemotherapie (10, 31, 55, 57, 58).

Aufgrund der besseren Verträglichkeit sollen bevorzugt Monochemotherapien gegenüber Polychemotherapien eingesetzt werden. Die stärksten sowie auch häufigsten Empfehlungen werden für die Substanzklasse der Taxane (einschließlich Nab-Paclitaxel) und Anthrazykline (liposomales Doxorubicin) sowie für die Wirkstoffe Eribulin, Vinorelbin und Capecitabin in den Leitlinien ausgesprochen, wobei es auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Gegebenheiten keine bevorzugte Empfehlung eines bestimmten Regimes gibt (10, 12, 13, 31, 53, 55, 59). Bei einem hohen Behandlungsdruck mit raschem Tumorwachstum, aggressivem Tumorverhalten und schwerer Organdysfunktion, die einen lebensbedrohlichen Zustand verursachen (viszerale Krise), können Polychemotherapien eingesetzt werden.

Metastasierte TNBC-Patient*innen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine in der lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Situation, können zudem seit November 2021 in Deutschland eine zielgerichtete Therapie mit dem ADC Sacituzumab Govitecan erhalten (60). Mit AGO, ESMO, ASCO und NCCN empfehlen aktuell bereits vier für den deutschen Versorgungskontext relevanten Fachgesellschaften in ihren Leitlinien für Patient*innen mit metastasiertem TNBC eine Therapie mit Sacituzumab Govitecan (10, 31, 36, 55). Zudem erkannte der G-BA Sacituzumab Govitecan im zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber den von den Leitlinien empfohlenen Chemotherapien an (vgl. auch Abschnitt 3.1.2) (61).

Sacituzumab Govitecan ergänzt somit für Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Brustkrebs die Auswahl der vorhandenen Therapieoptionen.

Bei der Wahl einer geeigneten Therapie sollten neben dem HR-Status auch individuelle Faktoren berücksichtigt werden. Hierzu zählen unter anderem der PD-L1-Status und der BRCA1/2-Keimbahnmutationsstatus, die Behandlungshistorie und Toxizitäten, ggf. die Länge des rezidivfreien Intervalls nach Ende der adjuvanten Therapie und die Länge des progressionsfreien Intervalls der vorangegangenen Therapie sowie die Aggressivität der Erkrankung. Auch das Vorhandensein von Symptomen durch die Metastasen (insbesondere das Vorliegen einer viszeralen Krise), Lokalisation der Metastasen, geschätzte Lebenserwartung, Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen) und nicht zuletzt die persönlichen Erwartungen und Präferenzen der Patient*innen sind zu beachten (10).

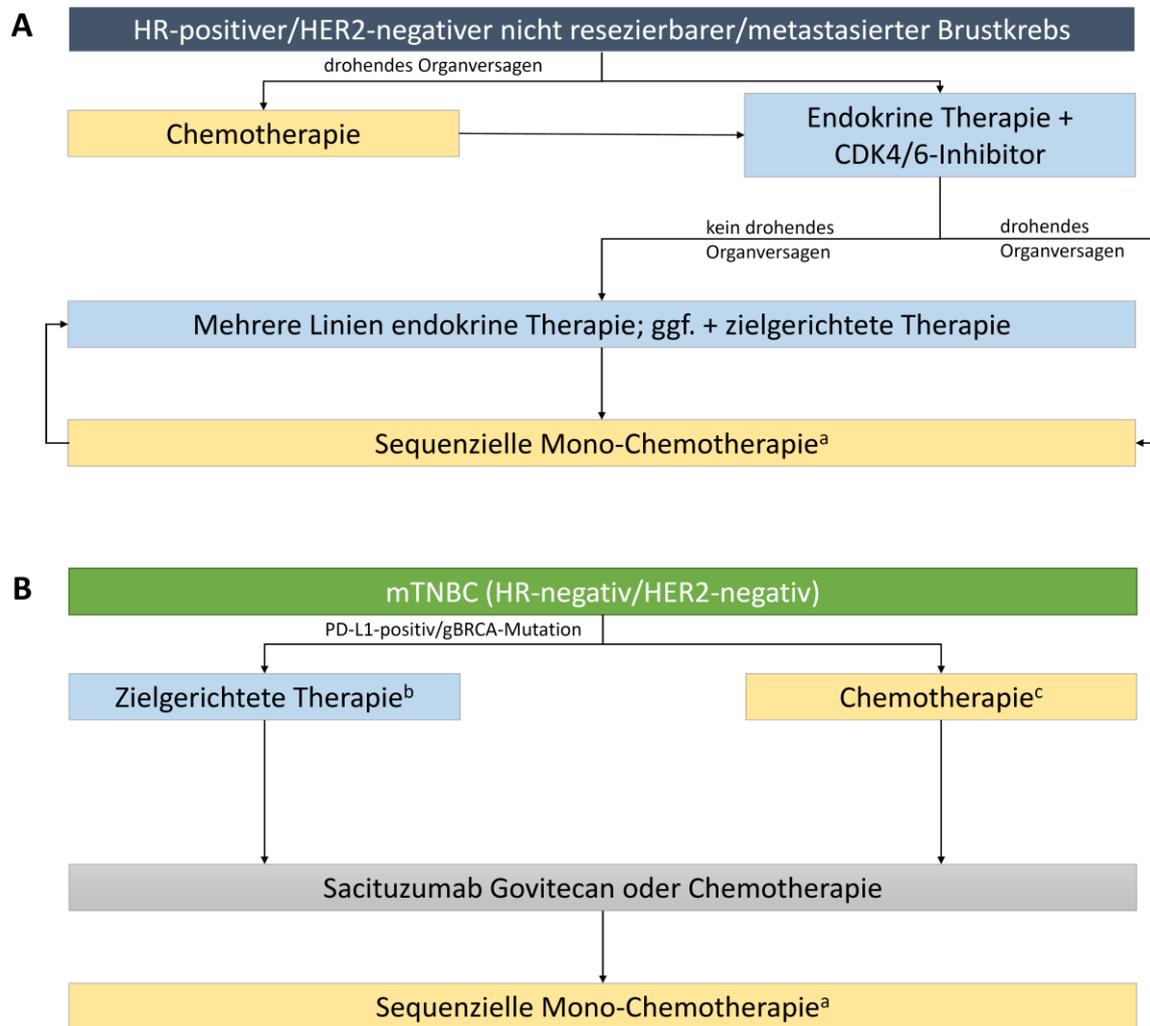


Abbildung 3-2: Übersicht über die regelhaft empfohlenen Therapiesequenzen für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet

A: Therapieempfehlungen für Patient*innen mit HR-positiver/HER2-negativer (nach traditioneller Klassifizierung) Erkrankung

B: Therapieempfehlungen für Patient*innen mit HR-negativer/HER2-negativer (nach traditioneller Klassifizierung) Erkrankung (TNBC)

a: Taxane, Anthrazykline, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, Platin-haltige Chemotherapeutika

b: Für PD-L1-positive Patient*innen: Atezolizumab+Nab-Paclitaxel oder Pembrolizumab+Chemotherapie; für Patient*innen mit BRCA1/2-Keimbahnmutation: bevorzugt Therapie mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-Inhibitor; alternativ Chemotherapie

c: Für Patient*innen ohne drohendes Organversagen: Anthrazyklin- oder Taxan-Monotherapie; bei drohendem Organversagen: bevorzugt eine Kombination aus Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Chemotherapie; alternativ Taxane oder Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab.

Abkürzungen: BRCA: BReast CAncer, CDK: Cyclin-abhängige Kinase; gBRCA: In der Keimbahn vorliegende BRCA-Mutation; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; mTNBC: Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs

Quelle: Adaptiert aus (55)

Therapeutischer Bedarf

Für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, gibt es keine explizit zugelassenen, spezifischen, zielgerichteten Therapieoptionen. Es steht lediglich eine Reihe von (chemo-) therapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Aufgrund der chemotherapieassoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit sehr kurzem progressionsfreiem Überleben (Progression-Free Survival; PFS) und, mit Ausnahme von Sacituzumab Govitecan, keiner relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

Limitationen der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten

Das vorrangige Therapieziel für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ist eine Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands oder dem Auftreten einer Progression verlängert werden, damit die Lebensqualität möglichst lange erhalten bleiben kann.

Bei Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HR-positivem/ HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, können die bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen das Gesamtüberleben nicht bedeutend verlängern. So beträgt das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs die nach einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie eine weitere Chemotherapie erhalten hatten, nur etwa 7,6 bis 15,9 Monate (62). Das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit TNBC, die mehrheitlich eine vorherige Chemotherapie erhalten hatten, beträgt unter einer weiteren Chemotherapie sogar nur etwa 6,7 bis 11,9 Monate (33, 63, 64). Eribulin ist das einzige Chemotherapeutikum, für das eine Nutzenbewertung vorliegt. Der G-BA sah einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patient*innen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können. Lediglich für die kleine Gruppe der Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Brustkrebs ist durch eine Behandlung mit Sacituzumab Govitecan eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens möglich. Patient*innen, die im Rahmen der Zulassungsstudie mit Sacituzumab Govitecan behandelt wurden, überlebten im Median 11,9 Monate (61).

Auch das PFS unter den bestehenden Optionen ist kurz. Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs, die nach einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie eine weitere Chemotherapie erhalten hatten, zeigten ein medianes PFS zwischen 2,8 und 8,2 Monaten (62). Das mediane PFS für Patient*innen mit metastasiertem TNBC, die zuvor mehrheitlich bereits eine Chemotherapie erhalten haben, liegt sogar nur bei 1,7 bis 4,6 Monaten (33, 63-65).

Darüber hinaus sind auch die Tumorsprechraten ungünstig. Die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bei Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs unter einer

Chemotherapie liegt bei durchschnittlich nur etwa 32 % (66). Die ORR bei metastasierten TNBC-Patient*innen ist dabei besonders niedrig und liegt bei nur etwa 19 % bis 35,6 % (67).

Insgesamt sind chemotherapeutische Optionen mit hohen Toxizitäten assoziiert, was die Behandlungsoptionen zusätzlich stark limitiert. Viele Nebenwirkungen dieser Therapien treten unmittelbar während der Behandlung auf; sie können aber auch als Spätfolgen nach Beendigung der Chemotherapie bestehen bleiben (12). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Patient*innen unter Capecitabin-Monotherapie sind unter anderem gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, das Hand-Fuß-Syndrom und kardiotoxische Symptome (68). Eine Therapie mit Vinorelbin kann mit Alopezie, Störungen des Blutsystems in Form von Anämie und Knochenmarksdepression mit sowohl Neutropenie als auch Thrombozytopenie, neurologischen Störungen, wie einem Verlust der tiefen Sehnenreflexe und gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation einhergehen. Alopezie kann für Patient*innen emotional sehr belastend sein, da der Haarausfall die Krebserkrankung direkt sichtbar macht und somit die Lebensqualität beeinflusst (69). Die am häufigsten in Zusammenhang mit Eribulin gemeldete Nebenwirkung ist zum einen eine Knochenmarkssuppression, die sich als Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit begleitenden Infektionen manifestiert, und zum anderen auch insbesondere eine Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie – vergleichbar mit der von Taxanen (70). Die ebenfalls empfohlenen Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Therapien sind zwar häufig verträglicher, bei kumulativen Dosen kann es jedoch zu kardiotoxischen Effekten, myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz kommen. Während viele Patient*innen Standarddosen über einen längeren Zeitraum komplikationslos vertragen, treten Kardiotoxizitäten bei anderen bereits nach der ersten Gabe auf (71-73). Eine kardiale Toxizität durch Paclitaxel zeigt sich u. a. in subakut oder akut auftretenden Bradykardien oder atrialen oder ventrikulären Arrhythmien. Die Kombination von Paclitaxel mit Anthrazyklinen potenziert eine Anthrazyklin-assoziierte kardiale Toxizität (71, 74). Des Weiteren muss insbesondere bei Taxanen die hohe Rate an Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien berücksichtigt werden. Da hier chronische Verläufe möglich sind, ist der potenzielle Einfluss auf die Lebensqualität besonders hoch (75). Bei Anthrazyklinen ist zudem die hohe emetogene Potenz zu berücksichtigen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Trastuzumab-Deruxtecan

T-DXd leistet mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der auch Tumorzellen mit geringerer HER2-Expression angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben.

Die Therapie mit T-DXd zeigte in der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 eine überlegene klinische Wirksamkeit. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige Chemotherapie). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden. Hervorzuheben ist

beispielsweise, dass das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit HER2-low Status gegenüber der zVT signifikant erhöht werden konnte und in dieser späten Therapielinie mit im Median 23,4 Monaten nahezu im gleichen Bereich wie bei nicht vorbehandelten Brustkrebspatientinnen nach Erstdiagnose von Metastasen lag (45-49). Darüber hinaus wurden auch eine Verdoppelung des medianen PFS, beträchtliche Vorteile beim Tumoransprechen, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und längere Aufrechterhaltung der Lebensqualität erreicht – und zwar in Verbindung mit einem therapeutisch gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil, bei dem eine erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen hervorzuheben ist. (vgl. auch Modul 4 des vorliegenden Dossiers).

T-DXd erfüllt damit die Ziele einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie, bei der die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit, 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 exprimierende Tumorzellen wie auch deren benachbarte Tumorzellen angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie bedeuten praxisrelevante Veränderungen in der Therapie: Durch eine stärkere Differenzierung bei der Klassifizierung des HER2-Status werden auch Patient*innen mit niedriger HER2-Expression erstmals von einer zielgerichteten Behandlung profitieren können.

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.

Einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie des Mammakarzinoms gemäß internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-10 C50 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 (3). Diese Daten werden zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen.

Die Anteile der Mammakarzinome in Deutschland werden für das Jahr 2018 vom RKI mit 30 % (Frauen) bzw. < 0,3 % (Männer) an allen Krebsneuerkrankungen angegeben. Insgesamt wurde bei 69.900 Frauen und 720 Männern im Jahr 2018 ein Mammakarzinom neu diagnostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 304.100 (Frauen) bzw. 2.800 (Männer). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird vom RKI basierend auf den Daten aus den Jahren 2017 bis 2018 auf 79 % (Frauen) bzw. 68 % (Männer) geschätzt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, in die das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung eingeht, ist mit 88 % (Frauen) und 84 % (Männer) geschätzt. Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst (3).

Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms für Deutschland (ICD-10 C50)

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

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich mit zunehmendem Alter (Abbildung 3-3). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt für Männer rund 71 Jahre und für Frauen rund 64 Jahre. Brustkrebs ist somit eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Jährlich erkranken in Deutschland nur etwa drei Kinder oder Jugendliche

im Alter zwischen 0 und 19 Jahren an Brustkrebs (76). Damit liegt ihr Anteil unter 0,01 % und wird im vorliegenden Dossier nicht gesondert betrachtet.

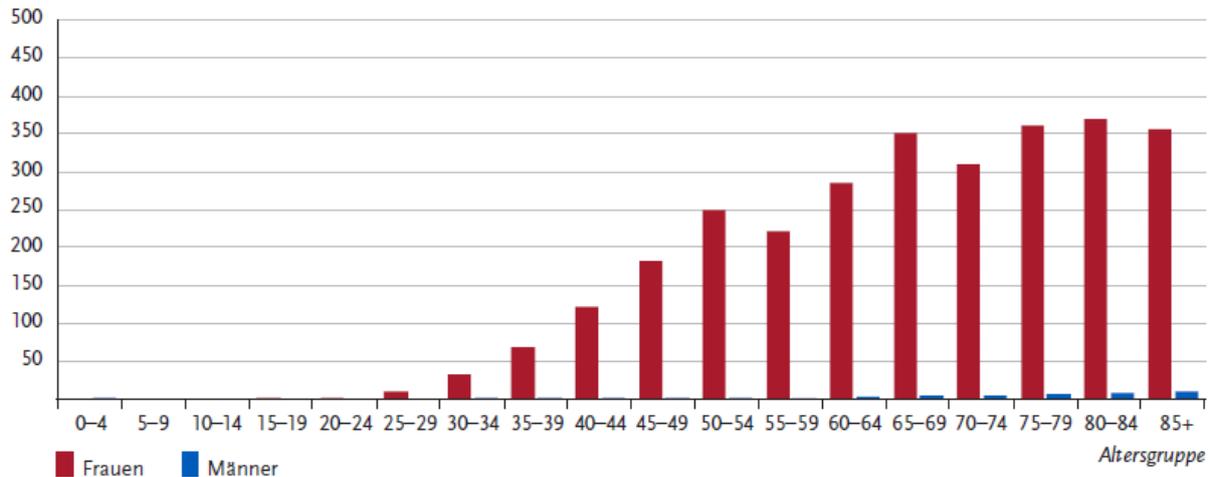


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018 je 100.000

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Da die Erkrankung bei Männern äußerst selten ist, liegen Daten über die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nur für Frauen vor. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 7 % der Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium eine metastasierte Erkrankung entsprechend UICC-Stadium IV vor.

Tabelle 3-6: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2017/2018

UICC-Stadium (8. Auflage)	Prozentualer Anteil bei Erstdiagnose
I	41 %
II	40 %
III	11 %
IV	7 %

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;
UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (3)

Patientinnen, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden, haben eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im UICC-Stadium I

(gemäß 7. Auflage TNM) rund 100 %, im Stadium II 95 % und im Stadium III noch 75 %. Im Stadium IV liegt es nur noch bei 31 % (Abbildung 3-4) (3).

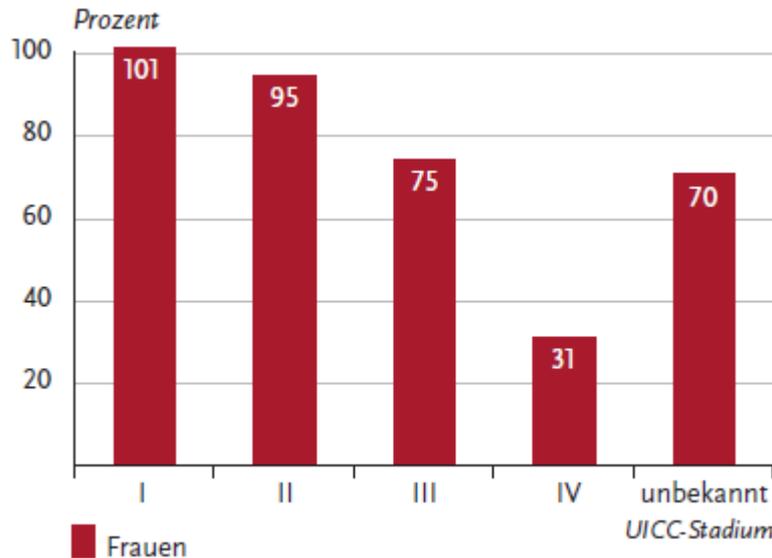


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2016 bis 2018

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

Quelle: (3)

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 Mammakarzinoms in Deutschland seit dem Jahr 2009 rückläufig (3) (Abbildung 3-5). Es ist zu erwarten, dass sich dieser Trend fortsetzen wird (3). Zuvor ist die Inzidenz zunächst leicht und im Jahr 2008 sprunghaft angestiegen. Der sprunghafte Anstieg ist durch die Einführung des Brustkrebscreenings für Frauen in Deutschland in den Jahren 2005 bis 2009 zu erklären (12).

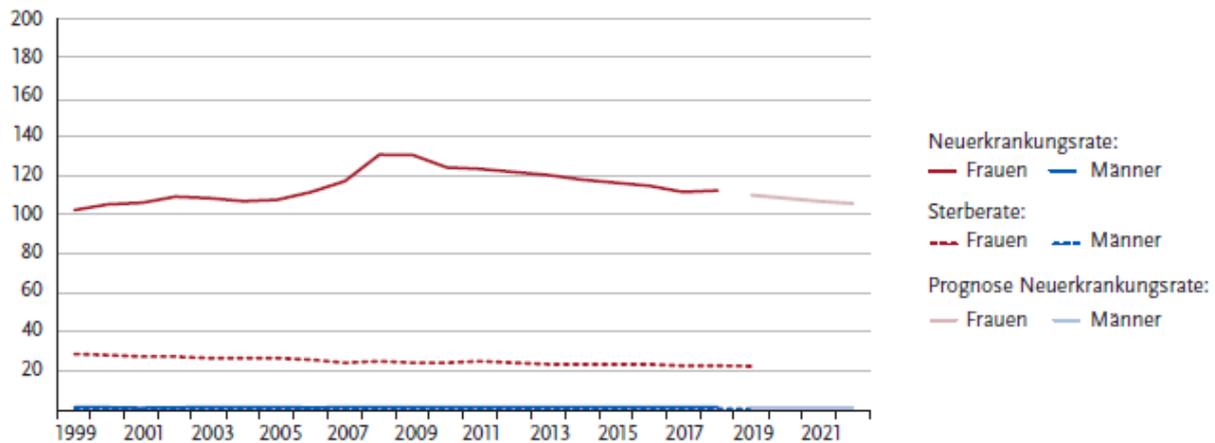


Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard)

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz des Mammakarzinoms für die kommenden fünf Jahre werden die Daten des ZfKD herangezogen, die über Datenbankabfragen beim ZfKD öffentlich zugänglich sind (76). Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen und rohen Raten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der letzten fünf verfügbaren Jahre (2015 bis 2019) sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Ein einheitlicher Trend für beide Geschlechter lässt sich über die Zeit nicht ablesen.

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) 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	Frauen	70.974	171	317.433	761,9
	Männer	698	1,7	2.780	6,9
2016	Frauen	69.945	167,6	313.896	750,5
	Männer	714	1,8	2.846	7
2017	Frauen	69.599	166,2	309.748	738,4
	Männer	734	1,8	2.783	6,8
2018	Frauen	70.955	168,9	307.716	731,7
	Männer	714	1,7	2.772	6,8
2019	Frauen	71.375	169,6	305.757	725,8
	Männer	760	1,9	2.813	6,9

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quelle: (76)

Basierend auf den Angaben zur Inzidenz und Prävalenz aus den Datenbankabfragen beim ZfKD lassen sich 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, werden als Endwert die vom RKI für das Jahr 2022 prognostizierten Fallzahlen von 66.800 Frauen und 770 Männern herangezogen (3). Als Startwert wird der jeweils letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2019 zugrunde gelegt (71.375 Frauen und 760 Männer) (76). Für den Zeitraum 2019 bis 2022 ergibt sich hieraus eine CAGR von -2,16 %. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2020 bis 2021 interpolieren und basierend auf der prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2022 und für das Jahr 2023 sowie die folgenden 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 (3). 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 (305.757 Frauen plus 2.813 Männer) (76). Als Startwert wird die Fallzahl der Prävalenz für das Jahr 2015 zugrunde

gelegt (317.433 Frauen plus 2.780 Männer), um die Entwicklung in den letzten fünf verfügbaren Jahren abzubilden. Für den Zeitraum 2015 bis 2019 ergibt sich hieraus eine CAGR von -0,92 %. Mithilfe der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Prävalenz für die Jahre 2020 bis 2028 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 2028 sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) für Deutschland für die Jahre 2020 bis 2028

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) ^a	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) ^b
2020	70.577	305.732
2021	69.053	302.920
2022 ^c	67.570	300.134
2023	66.111	297.373
2024	64.684	294.638
2025	63.287	291.928
2026	61.921	289.243
2027	60.584	286.582
2028	59.276	283.946

a: Die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von -2,16 % 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 -0,92 %. 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 (3).

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

Quellen: Eigene Berechnungen (77), basierend auf (3, 76)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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	1.549 bis 5.407	1.348 bis 4.704
a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich mit aufgerundeten Werten gerechnet. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (77)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.

Enhertu[®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. 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 Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten (siehe Abbildung 3-6). Im ersten Schritt werden alle Patient*innen mit Brustkrebs herangezogen. Davon ausgehend wird im zweiten Schritt der Anteil der Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt. Im dritten Schritt wird der Anteil an Patient*innen mit HER2-negativem Status (nach traditioneller Klassifizierung) ermittelt. Im vierten Schritt wird der Anteil an Patient*innen mit HER2-low Status berechnet. Im fünften Schritt erfolgt die Berechnung des Anteils an Patient*innen mit adäquaten Vortherapien und im letzten Schritt wird der Anteil der Patient*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet.

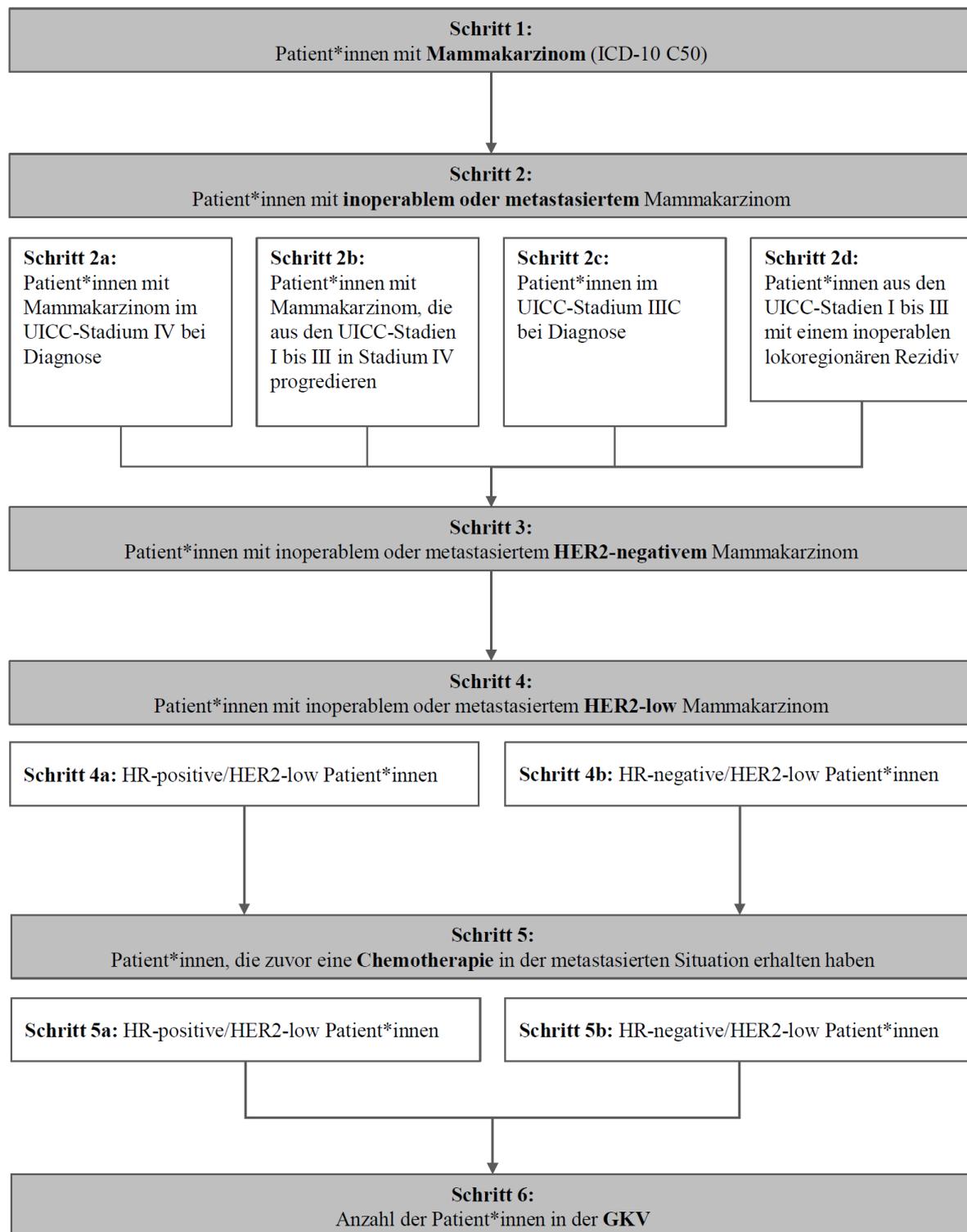


Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation

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

Schritt 1: Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50)

Als Ausgangswert für die Bestimmung der Zielpopulation im Jahr 2023 wird die basierend auf der CAGR extrapolierte Inzidenz der Patient*innen mit einem Mammakarzinom gemäß ICD-10 C50 herangezogen. Die Extrapolation beruht auf Daten der vom RKI für das Jahr 2022 prognostizierten Inzidenz sowie auf der Inzidenz des Jahres 2019, die zur Berechnung der CAGR herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 3.2.3) (3, 76).

Die Anzahl an neuerkrankten Patient*innen wird vom RKI für das Jahr 2022 auf insgesamt 67.570 geschätzt (Frauen: 66.800; Männer: 770) Unsere eigenen Berechnungen zum Fortschreiben der Inzidenz basierend auf einer CAGR von -2,16 % ergeben für das **Jahr 2023 eine Inzidenz von 66.111 Patient*innen**. Diese Zahl bildet den Ausgangswert für die weiteren Berechnungen. Da Patient*innen unter 18 Jahre nicht ins vorliegende Anwendungsgebiet fallen, ist hier von einer leichten Überschätzung auszugehen.

Schritt 2: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in Schritt 2 werden Patient*innen mit metastasierter Erkrankung gemäß UICC-Stadium IV sowie Patient*innen, deren Mammakarzinom inoperablem ist, berücksichtigt.

Für eine Therapie des metastasierten Tumorstadiums kommen Patient*innen infrage, die entweder im UICC-Stadium IV der Erkrankung neu diagnostiziert werden (Schritt 2a) oder im Verlauf der Erkrankung eine Krankheitsprogression aus frühen bis fortgeschrittenen Stadien (UICC-Stadium I bis III) in Form von Fernmetastasen erleiden und somit in das Stadium IV übergehen (Schritt 2b). Patient*innen aus niedrigeren UICC-Stadien, deren Mammakarzinom inoperabel ist, können zum einen Patient*innen sein, die im UICC-Stadium III neu diagnostiziert werden (Schritt 2c) und zum anderen Patient*innen, die im Verlauf der Erkrankung eine Krankheitsprogression aus frühen bis fortgeschrittenen Stadien (UICC-Stadium I bis III) in Form eines lokoregionären Rezidivs erleiden, welches inoperabel ist (Schritt 2d).

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom werden abschließend die Ergebnisse der Schritte 2a bis 2d addiert.

Neben Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom können auch Patient*innen, die innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv erlitten haben, mit T-DXd behandelt werden. Diese Patient*innen werden im Folgenden nicht gesondert betrachtet. Es wird davon ausgegangen, dass die hieraus resultierende mögliche Unterschätzung der Patientenzahlen vernachlässigbar ist, da frühe Rezidive bei Patient*innen mit Brustkrebs in den UICC-Stadien I bis III nur äußerst selten auftreten (78-81).

Es ist außerdem wichtig, zu beachten, dass alle Patient*innen, die ein inoperables Rezidiv oder ein Rezidiv mit Metastasen erleiden, ohnehin bereits in der nachfolgenden Berechnung der Patientenzahlen mit berücksichtigt sind.

Schritt 2a: Patient*innen mit Mammakarzinom im UICC-Stadium IV bei Diagnose

Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose kann dem Bericht des RKI entnommen werden und ist in Tabelle 3-6 dargestellt (3). Aufgrund der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern liegen diese Angaben nur für Frauen vor. Es wird vereinfachend angenommen, dass die Angaben auf Männer übertragbar sind. Demnach werden 7 % der Fälle in UICC-Stadium IV (gemäß 8. Auflage TNM) diagnostiziert. Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und nur für Frauen eine Angabe vorliegt, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl von 66.111 Patient*innen mit einem Mammakarzinom ergibt sich bei **einem Anteil von 7 % für UICC-Stadium IV eine Anzahl von 4.628 Patient*innen mit metastasierter Erkrankung bei Diagnose.**

Schritt 2b: Patient*innen mit Mammakarzinom, die aus den UICC-Stadien I bis III in Stadium IV progredieren

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen mit einem Mammakarzinom, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV progredieren, wird zunächst die Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III im Diagnosejahr 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 angewendet. Der Anteil der Patient*innen im UICC-Stadium IV (gemäß 8. Auflage TNM) basierend auf den Angaben des RKI beträgt 7 % (siehe Tabelle 3-6); somit beträgt der Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III rechnerisch 93 %. Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und nur für Frauen eine Angabe vorliegt, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-10: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III für das Diagnosejahre 2023

Diagnosejahr	Inzidenz (Fallzahl) gesamt ^a	Anzahl Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III ^a
2023 ^b	66.111	61.484
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 Quelle: (3)		

Um die Anzahl der Patient*innen zu berechnen, die aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV progredieren, werden Daten des Tumorregisters München (TRM) am Tumorzentrum München zur Progression herangezogen (5). Bundesweite Daten sind nicht verfügbar. Den tumorspezifischen Auswertungen des TRM zum Überleben von Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50) sind detaillierte Angaben zur Progressionsform und zur Zeit bis zur Progression zu entnehmen. Die Auswertungen des TRM basieren auf einer Gesamtzahl von 58.903 Patient*innen mit Mammakarzinom im Zeitraum 1998 bis 2020. In Tabelle 3-11 sind die kumulativen Inzidenzen des TRM für die Progression zu Stadium IV (i. e.

Progression mit Metastasen) in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression über zehn Jahre dargestellt. Ein Nachsorgezeitraum von zehn Jahren ist etabliert (12).

Tabelle 3-11: Kumulative Inzidenzen für die Progression zu UICC-Stadium IV, für einen Progress mit Lokalrezidiv, einen Progress mit Lymphknotenrezidiv sowie einen Progress mit lokoregionärem Rezidiv in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression

Zeit bis zur Progression in Jahren	Kumulative Inzidenz			
	Metastasen (= UICC-Stadium IV)	Lokalrezidiv	Lymphknotenrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv ^a
0	0,0 %	0,0%	0,0 %	0,0%
1	1,8 %	0,8%	0,4 %	1,2%
2	4,7 %	2,4%	1,1 %	3,5%
3	7,3 %	3,6%	1,5 %	5,1%
4	9,3 %	4,5%	1,9 %	6,4%
5	11,0 %	5,2%	2,2 %	7,4%
6	12,4 %	5,9%	2,5 %	8,4%
7	13,7 %	6,5%	2,7 %	9,2%
8	14,8 %	7,1%	2,9 %	10,0%
9	15,8 %	7,6%	3,1 %	10,7%
10	16,6 %	8,2%	3,2 %	11,4%

a: Zur Berechnung der kumulativen Inzidenzen für lokoregionäre Rezidive wurden die kumulativen Inzidenzen für Lokal- und Lymphknotenrezidive addiert.
Abkürzung: UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (5)

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

Tabelle 3-12: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV übergehen

Diagnosejahr	Zeit bis zur Progression (Metastase = UICC-Stadium IV) in Jahren	Kumulative Inzidenz für Progression zu UICC-Stadium IV	Anzahl Patienten, die aus UICC-Stadium I-III zu UICC-Stadium IV übergehen ^{a,b}
2023	10	16,6 %	10.207

a: Die Berechnungen beruhen auf aufgerundeten Werten.
b: Die Anzahl der Patient*innen, die aus UICC-Stadium I-III in UICC-Stadium IV übergehen, ergibt sich aus der Anzahl der Patient*innen im Stadium I-III multipliziert mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zu UICC-Stadium IV.
Abkürzung: UICC: Union for International Cancer Control
Quellen: (5, 77)

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 (61.484 Patient*innen) mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zum Stadium IV (16,6 %) multipliziert. **Daraus ergibt sich eine Anzahl von 10.207 Patient*innen, die im Jahr 2023 aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV übergehen** (Tabelle 3-12).

Schritt 2c: Patient*innen im UICC-Stadium IIIC bei Diagnose

Zur Berechnung der Anzahl an Patient*innen in Stadium IIIC werden zunächst erneut die für das Jahr 2023 geschätzten 61.484 Patientinnen mit Neudiagnose in den Stadien I bis III herangezogen. Eine Veröffentlichung des Hessischen Krebsregisters ergibt, dass 1,93 % der Neudiagnosen in den UICC-Stadien I bis III auf das Substadium IIIC entfallen (77, 82). Demnach wird geschätzt, dass jährlich etwa 1,93 % der 61.484 Patientinnen mit Neudiagnose in UICC-Stadien I bis III eine Erstdiagnose im Stadium IIIC erhalten. Dies ergibt **1.187 Patient*innen mit Neudiagnose im UICC-Stadium IIIC**. Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und keine deutschlandweite Angabe zu den Substadienanteilen vorliegt, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

Schritt 2d: Patient*innen mit Mammakarzinom in den UICC-Stadien I bis III, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden

Die Anzahl der Patient*innen mit einem Mammakarzinom in den UICC-Stadium I bis III, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden, wird analog zu der unter 2b beschriebenen Vorgehensweise für einen Progress in das UICC-Stadium IV berechnet.

Aus den Daten zur Progression des TRM wurden die kumulativen Inzidenzen für Lokalrezidive sowie Lymphknotenrezidive herangezogen (Tabelle 3-11) (5). Anhand der kumulativen Inzidenzen für die Lokalrezidive sowie Lymphknotenrezidive lässt sich abschätzen, wie viele Patient*innen aus den letzten zehn Jahren im Jahr 2023 ein Lokalrezidiv oder ein Lymphknotenrezidiv erleiden werden. Hierfür werden zunächst die kumulativen Inzidenzen für Lokalrezidive (8,2 %) und Lymphknotenrezidive (3,2 %) über einen Zehnjahreszeitraum addiert. Demnach beträgt die kumulative Inzidenz für ein lokoregionäres Rezidiv innerhalb von 10 Jahren 11,4 % (Tabelle 3-11). Bezogen auf die Anzahl der Patient*innen im Jahr 2023 in den UICC-Stadien I bis III ergibt dies eine Anzahl von 7.010 Patient*innen, die ein lokoregionäres Rezidiv erleiden (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl der Patient*innen aus den UICC-Stadien I bis III, die im Jahr 2023 ein lokoregionäres Rezidiv erleiden

Diagnosejahr	Zeit bis zur Progression in Jahren	Kumulative Inzidenz für lokoregionäres Rezidiv	Anzahl Patienten aus UICC-Stadium I-III mit lokoregionärem Rezidiv ^{a,b}
2023	10	11,4 %	7.010

a: Die Berechnungen beruhen auf aufgerundeten Werten.
b: Die Anzahl der Patient*innen in UICC-Stadium I bis III mit lokoregionärem Rezidiv ergibt sich aus der Anzahl der Patient*innen in Stadium I bis III multipliziert mit der kumulativen Inzidenz für ein lokoregionäres Rezidiv.
Abkürzung: UICC: Union for International Cancer Control
Quellen: (5, 77)

Der Großteil der lokoregionären Rezidive ist resezierbar. Im Rahmen einer orientierenden Literatursuche konnten nur wenige relevante Quellen ermittelt werden, die Zahlen für den Anteil an Patient*innen mit inoperablen Rezidiven berichten. In einer Studie von Alpert et al. (2005) wurde das Auftreten von Lokalrezidiven bei insgesamt 2.038 Patientinnen in den USA untersucht. Dabei trat bei 166 Patientinnen im Verlauf einer medianen Beobachtungszeit von 20 Jahren ein ipsilaterales Rezidiv auf, wobei bei 4 Patientinnen die Rezidive als inoperabel eingestuft wurden (83). Daraus ergibt sich ein Anteil an Patientinnen mit inoperablem Rezidiv von 2,41 %. In einer Auswertung von Salvadori et al. (1999) von 2.544 in Italien behandelten Patient*innen wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 134 Monaten bei 209 Patient*innen ein Lokalrezidiv beobachtet. Bei 12/209 Patient*innen war das Rezidiv inoperabel, woraus sich ein Anteil von 5,74 % ergibt (84). Da beide Quellen nicht aktuell sind und die berichteten Daten nicht dem deutschen Versorgungskontext entstammen, sind diese Angaben mit Unsicherheit behaftet. Es wird eine Spanne mit der Untergrenze von 2,41 % sowie der Obergrenze von 5,74 % gebildet. Daraus resultiert eine geschätzte Anzahl **von 169 bis 403 Patient*innen mit inoperablem lokoregionärem Rezidiv.**

Schritt 2a + Schritt 2b + Schritt 2c + Schritt 2d

Die Gesamtzahl der Patient*innen mit einem inoperablen oder metastasierten Mammakarzinom ergibt sich aus der Addition der Zahl der Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose (Schritt 2a), der Zahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I bis III in UICC-Stadium IV progredieren (Schritt 2b), der Zahl der Patient*innen im Stadium IIC bei Erstdiagnose (Schritt 2c) sowie der Zahl der Patient*innen mit inoperablem lokoregionärem Rezidiv (Schritt 2d). Folglich ergibt sich eine Spanne von **16.191 bis 16.425 Patient*innen mit einem inoperablen oder metastasierten Mammakarzinom.** Da das gewählte Vorgehen theoretisch eine Doppelerfassung von Patient*innen erlaubt, die zunächst ein lokoregionäres Rezidiv und später ein Rezidiv mit Metastasen erleiden, sind die Zahlen mit hoher Wahrscheinlichkeit in geringfügigem Maße überschätzt.

Schritt 3: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom

Das Anwendungsgebiet umfasst Patient*innen, welche einen dokumentierten HER2-low Tumorstatus aufweisen – definiert entweder durch einen IHC-Score von 1+ oder durch einen

IHC-Score von 2+ und gleichzeitig negativen ISH-Test (1). Dies schließt Patient*innen mit HER2-positivem Brustkrebs aus. Zur Bestimmung des Anteils HER2-positiver Fälle werden aktuelle und für den deutschen Versorgungskontext relevante Auswertungen aus deutschen und einem österreichischen Register zu metastasiertem Brustkrebs herangezogen.

Von den 1.729 im österreichischen metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer, MBC) -Register der Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie (AGMT) erfassten Patient*innen mit bekanntem HER2-Status waren 20,30 % HER2-positiv (18). Einer aktuellen Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers mit 2.666 Patient*innen mit vollständiger Dokumentation von HR- und HER2-Status zufolge beträgt der Anteil der Patient*innen mit HER2-positivem Status bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Brustkrebs 26,18 % (21). Eine ältere Auswertung mit 1.401 Patient*innen desselben Registers ergab einen HER2-positiven Anteil von 22,48 %. Einer Analyse von 510 im TRM registrierten Patient*innen mit Neudiagnose im UICC-Stadium IV zufolge hatten 23,30 % ein HER2-positives Mammakarzinom (23). Eine weitere Auswertung von im Tumorregister Mammakarzinom (TMK) registrierten Patient*innen, die palliativ behandelt wurden, berichtet einen HER2-positiven Anteil von 31,76 % (20). Aus diesen Angaben wird eine Spanne gebildet. Demnach liegt der HER2-positive Anteil bei Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs zwischen 20,30 % und 31,76 %. Diese Spanne deckt sich weitgehend mit den angenommenen Anteilen für diese Patient*innen, die in aktuellen Nutzenbewertungsdossiers im Anwendungsgebiet herangezogen wurden (85, 86).

Folglich haben im Umkehrschluss 68,24 % bis 79,70 % der Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs einen HER2-negativen Status (gemäß der traditionellen Klassifikation vor der Zulassung von T-DXd für die Patient*innen im Anwendungsgebiet). Angewandt auf die in Schritt 2 berechnete **Anzahl an Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ergibt dies eine Anzahl von 11.049 bis 13.091 Patient*innen mit HER2-negativem Status**. Die Zielpopulation der Patient*innen mit einem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs ist eine Teilpopulation dieser Patient*innen (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Schritt 4: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Mammakarzinom

Da der prozentuale Anteil an Patient*innen mit HER2-low Status auch vom HR-Status abhängt, erfolgt die weitere Berechnung getrennt für Patient*innen mit positivem und negativem HR-Status.

Schritt 4a: HR-positive/HER2-low Patient*innen

*Anteil Patient*innen mit HR-positivem Status*

Zur Berechnung des HR-positiven Anteils werden Analysen aus dem deutschen PRAEGNANT-Register, dem TRM, dem TMK sowie einem österreichischen Register zum metastasierten Brustkrebs herangezogen. Im österreichischen AGMT-MBC-Register der AGMT waren zum Zeitpunkt der Analyse 1.729 Patient*innen mit bekanntem HER2-Status erfasst. Davon hatten 1.378 Patient*innen einen negativen HER2-Status und wiederum 1.058

dieser Patient*innen hatten einen HR-positiven Status. Dies ergibt einen Anteil von 76,78 % (18). Die Auswertung der 368 im TRM registrierten Patient*innen mit einem HER2-negativen, primär metastasierenden Mammakarzinom ergibt einen Anteil von 86,41 % Patient*innen mit HR-positivem Status (23). Eine weitere Analyse des TMK mit 1.395 palliativ behandelten Patient*innen berichtet, dass 754 der 952 Patient*innen (entspricht 79,20 %) mit negativem HER2-Status einen HR-positiven Status hatten (20). In der Auswertung des deutschen PRAEGNANT-Registers wurden 1.086 Patient*innen mit negativem HER2-Status betrachtet. Davon hatten 958 Patient*innen einen HR-positiven Status. Daraus ergibt sich ein Anteil an 88,21 % (21).

Aus diesen Ergebnissen wird erneut eine Spanne gebildet. Demnach haben **76,78 % bis 88,21 %** der Patient*innen mit negativem HER2-Status einen positiven HR-Status. Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl von 11.049 bis 13.091 Patient*innen mit negativem HER2-Status ergibt dies eine **Spanne von 8.484 bis 11.548 Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs.**

*Anteil Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Status*

Im nächsten Berechnungsschritt erfolgt die Ermittlung des Anteils an Patient*innen mit HER2-low Status innerhalb der zuvor ermittelten Zahl der Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Status.

Hierzu wird erneut die zuvor genannte Auswertung des österreichischen AGMT-MBC-Registers herangezogen. Diese zeigt, dass 504 der 1.058 Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Status eine niedrige HER2-Expression aufweisen. Daraus ergibt sich ein HER2-low Anteil von 47,64 % (18).

Es sind keine deutschlandweiten Daten zur Verteilung des HER2-low Status für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs verfügbar. Eine Auswertung des TRM nach IHC-Status an allen registrierten Brustkrebsfällen zeigt jedoch einen mit den Angaben des AGMT-MBC-Registers vergleichbaren Anteil. Demnach haben 56,95 % der Patient*innen mit HR-positivem Brustkrebs mit einem IHC-Wert < 3 IHC-Werte von 1+ oder 2+ und somit einen HER2-low Status (87). Da Patient*innen mit einem IHC2+ Wert jedoch teilweise durch einen positiven ISH-Test als HER2-positiv kategorisiert werden könnten, stellt dieser Wert eine geringfügige Überschätzung dar.

Aus den verfügbaren Angaben wird erneut eine Spanne gebildet. Demnach weisen 47,64 % bis 56,95 % der Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Status eine niedrige HER2-Expression auf. Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl von Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs ergibt sich eine Spanne von **4.042 bis 6.577 Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Status.**

Schritt 4b: HR-negative/HER2-low Patient*innen*Anteil Patient*innen mit HR-negativem Status*

Die Berechnungen für HR-negative Patient*innen erfolgen analog zu Schritt 4a. Basierend auf den unter Schritt 4a beschriebenen Quellen und der Spanne von 76,78 % bis 88,21 % für einen HR-positiven Anteil, folgt im Umkehrschluss, dass 11,79 % bis 23,22 % der Patient*innen mit HER2-negativem Brustkrebs einen HR-negativen Status haben (18, 20, 23).

Angewandt auf die Anzahl von 11.049 bis 13.091 Patient*innen mit einem HER2-negativen Status ergibt dies eine Spanne von **1.303 bis 3.040 Patient*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Status.**

*Anteil Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status*

Auch die Berechnung des HER2-low Anteils in der Patientengruppe mit einem HR-negativen/HER2-negativen Mammakarzinom erfolgt analog zu Schritt 4a.

Die Auswertung des AGMT-MBC-Registers ergibt, dass 104 von 320 Patient*innen mit traditionell HR-negativem/HER2-negativem Status eine niedrige HER2-Expression hatten. Daraus ergibt sich ein HER2-low Anteil von 32,50 % (18). Die Auswertung des TRM nach IHC-Status an allen registrierten Brustkrebsfällen ergibt, dass 2.806 der 5.799 Patient*innen mit HR-negativem Status und einem IHC-Wert < 3 IHC-Werte von 1+ oder 2+ aufwiesen. Dies entspricht einem Anteil von 48,39 % (87). Da die Patient*innen mit einem IHC2+ Wert jedoch teilweise durch einen positiven ISH-Test als HER2-positiv kategorisiert werden könnten, handelt es sich hierbei um eine geringfügige Überschätzung.

Aus diesen Angaben wird eine Spanne gebildet. Demnach weisen 32,5 % bis 48,39 % der Patient*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Status eine niedrige HER2-Expression auf. Daraus ergibt sich eine **Spanne von 424 bis 1.472 Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status.**

Schritt 4a + Schritt 4b

Aus der Addition der HR-positiven und HR-negativen Patient*innen mit einem HER2-low Status ergibt sich eine **Spanne von 4.466 bis 8.049 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Mammakarzinom.**

Schritt 5: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Die Patient*innen in der Zielpopulation haben bereits mindestens eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten oder haben während oder nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv erlitten.

Da sich die Therapieregime in Abhängigkeit des HR-Status unterscheiden, erfolgen die Berechnungen in Schritt 5, wie bereits in Schritt 4, getrennt für Patient*innen mit HR-positivem und HR-negativem HER2-low Brustkrebs.

Schritt 5a: HR-positive/HER2-low Patient*innen

Gemäß den aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen erhalten Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem Brustkrebs zunächst endokrinbasierte Therapien (10, 12, 56). Diese werden in der Regel zunächst in der ersten Linie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor und in der zweiten Linie alleine verabreicht. Sind die Patient*innen endokrin austherapiert, erfolgt, in der Regel in der dritten Linie, eine Chemotherapie.

Die Patient*innen im Anwendungsgebiet haben bereits eine Chemotherapie erhalten. Demnach befinden sich die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HR-positivem Status in aller Regel mindestens in der vierten Therapielinie. Einer Auswertung des TMK zufolge erhalten 32 % aller Patient*innen mit HR-positivem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, später eine Chemotherapie in der vierten Linie. Zusätzlich waren in der vierten Linie etwa 30,5 % der Patient*innen nicht mehr nachverfolgbar oder galten als potenzielle Patient*innen (20). Letztere waren entweder noch in Therapie oder hatten eine Behandlungslinie beendet, aber noch keine neue begonnen oder der Beobachtungszeitraum war noch nicht abgeschlossen. Die übrigen Patient*innen waren verstorben. Die Zahlen zu den Anteilen der Therapielinien wurden computergestützt aus Abbildung 6 der Publikation (20) ausgelesen. Demnach kommen 32 % bis 62,5 % der Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Status für eine Therapie mit T-DXd infrage. Bezogen auf die in Schritt 4a ermittelte Anzahl von 4.042 bis 6.577 Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Brustkrebs ergibt dies eine **Spanne von 1.294 bis 4.111 Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Status, die eine Viertlinientherapie erhalten**. Da die herangezogene Auswertung auf älteren Daten basiert, bei denen Patient*innen mit einem HER2-low Status nicht gesondert betrachtet wurden und auf Grund der Tatsache, dass keine weitere relevante Quelle zur Berechnung dieses Schrittes identifiziert werden konnte, ist diese Angabe mit Unsicherheiten behaftet.

Schritt 5b: HR-negative/HER2-low Patient*innen

Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-negativem/HER2-low Mammakarzinom erhalten in der Regel bereits in der ersten Linie im metastasierten Setting eine Chemotherapie (10, 31, 55). Demnach kommen alle Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status ab der zweiten Therapielinie für eine Behandlung mit T-DXd infrage.

Zur Bestimmung des Anteils an Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status in der zweiten Therapielinie wird wiederum die Auswertung der TMK-Daten herangezogen (20). Daraus ergibt sich, dass 60 % der Patient*innen mit HR-negativem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhielten, in der Zweitlinie eine Chemotherapie bekamen, weitere 12,5 % konnten nicht mehr nachverfolgt werden oder galten als potenzielle Patient*innen. Ein Anteil von 26,5 % Prozent war verstorben. Die Zahlen

zu den Anteilen der Therapielinien wurden computergestützt aus Abbildung 6 der Publikation (20) ausgelesen. Somit ergibt sich aus den TMK-Daten eine Spanne von 60 % bis 72,5 % der palliativ behandelten HR-negativen/HER2-low Patient*innen, die eine Chemotherapie in der zweiten Linie erhalten können.

Darüber hinaus wird eine Auswertung von Nuzzolese und Montemurro (2020) zu den Attritions-Raten in verschiedenen internationalen klinischen Studien zu Brustkrebs herangezogen (88). Zwei der in dieser Übersichtsarbeit betrachteten Studien wurden mit Patient*innen mit HR-negativem/HER2-negativem Status durchgeführt. Demnach hatten in der Studie CBCSG006 81 % bis 88 % und in der Studie IMpassion130 63 % bis 68 % der Patient*innen nach der Erstlinie eine weitere Therapie begonnen. Somit erhielten basierend auf dieser Auswertung 63 % bis 88 % der Patient*innen mit HR-negativem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs nach der ersten Therapielinie eine weitere Therapie.

Aus den verfügbaren Quellen wird eine Spanne gebildet. Folglich könnten 60 % bis 88 % der Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status eine Therapie in der Zweitlinie erhalten. Daraus ergibt sich eine Spanne **von 255 bis 1.296 Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status**, die für eine Behandlung mit T-DXd infrage kommen. Da die herangezogenen Auswertungen auf älteren Daten basieren, bei denen Patient*innen mit einem HER2-low Status nicht gesondert betrachtet wurden, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Weiter ist zu berücksichtigen, dass sich die Auswertung von Fietz et al. (2017) auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext bezieht (20). Daher kann angenommen werden, dass die realen Zahlen tendenziell näher an der Untergrenze, die aus dieser Quelle stammt, liegen als an der Obergrenze, welche auf Zahlen basiert, die im streng kontrollierten Rahmen einer klinischen Studie erhoben wurden, was tendenziell eher zu einer Überschätzung führt.

Schritt 5a + Schritt 5b

Aus der Addition der HR-positiven und HR-negativen Patient*innen mit einem HER2-low Status und labelkonformen Vortherapien ergibt sich eine **Spanne von 1.549 bis 5.407 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.**

Schritt 6: Anzahl der Patient*innen in der GKV

Für die Berechnung der Anzahl der Patient*innen in der GKV wird von einem Anteil von **87,0 %** GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation ausgegangen. Zur Ermittlung dieses Anteils wurden die zuletzt verfügbaren Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten (89) sowie die zuletzt verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland herangezogen (90).

Tabelle 3-14: 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 Quelle: (89, 90)		

Bezogen auf die in Schritt 5 berechnete Spanne von 1.549 bis 5.407 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ergibt sich eine Anzahl von **1.348 bis 4.704 in der GKV versicherten Patient*innen in der Zielpopulation.**

Zusammenfassung

Die einzelnen Schritte und die zugrundeliegenden Anteile zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-15 zusammengefasst.

Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation

Schritt	Anzahl an Patient*innen ^a		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50)	66.111		(3, 76)
Schritt 2: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom (Summe der Schritte 2a-d)	16.191	16.425	
Schritt 2a: Patient*innen mit Mammakarzinom im UICC-Stadium IV bei Diagnose	4.628		(3, 76)
Schritt 2b: Patient*innen mit Mammakarzinom, die aus den UICC-Stadien I bis III in Stadium IV progredieren	10.207		(3, 5, 76, 77)
Schritt 2c: Patient*innen im UICC-Stadium IIIC bei Diagnose	1.187		(3, 76, 82)
Schritt 2d: Patient*innen aus den UICC-Stadien I bis III mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv	169	403	(83, 84, 87)
Schritt 3: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom	11.049	13.091	(18, 20, 21, 23)
Schritt 4: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Mammakarzinom (Summe der Schritte 4a-b)	4.466	8.049	
Schritt 4a: Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Status	4.042	6.577	(18, 20, 91)
Schritt 4b: Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status	424	1.427	(18, 20, 87)

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

Schritt	Anzahl an Patient*innen ^a		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 5: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (Summe der Schritte 5a-b)	1.549	5.407	
Schritt 5a: Patient*innen mit HR-positivem/HER2-low Status	1.294	4.111	(20)
Schritt 5b: Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Status	255	1.296	(20, 88)
Schritt 5 (GKV-Versicherte – Zielpopulation)	1.348	4.704	(89, 90)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor ; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	Erheblich	1.348 bis 4.704
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 Quelle: (77)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, für T-DXd gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen 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 Mammakarzinoms und zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation wurden Daten des RKI, des TRM am Tumorzentrum München, 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. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(6):438-51.
3. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9042/krebs_in_deutschland_2021.pdf?sequence=1. [Zugriff am: 15.12.2022]
4. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 2021;104(2):171-8.
5. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) - Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
6. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Seminars in Oncology. 2017;44(4):267-72.
7. Gesundheitsinformation.de. Brustkrebs - Risikofaktoren für Brustkrebs. 2022. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/risikofaktoren-fuer-brustkrebs.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
8. ONKO Internetportal. Brustkrebs - Ursachen und Risikofaktoren. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
9. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci. 2017;13(11):1387-97.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
11. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs - Symptome. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/symptome.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
12. 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_Langversion_4.4.pdf](https://www.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 15.12.2022]
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
 14. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs: Diagnoseverfahren im Überblick. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
 15. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*. 2018;472(5):697-703.
 16. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
 17. Tarantino P, Curigliano G, Tolaney SM. Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discovery*. 2022:OF1-OF5.
 18. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 2021;23(1):1-9.
 19. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2022. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
 20. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*. 2017;34:122-30.
 21. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran F-A, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors—Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *The Breast*. 2018;37:42-51.
 22. Hartkopf AD, Emons J, Lux MP, Taran F-A, Overkamp F, Tesch H, et al. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien: PRAEGNANT-Netzwerk für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. *Onkologie*. 2020;26:530-41.
 23. Schrodli S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
 24. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 125427Orig1s000. Labeling Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine) for injection, for intravenous use. 2013. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125427lbl.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
 25. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Kadcyla. International non-proprietary name: trastuzumab emtansine. Procedure No. EMEA/H/C/002389/II/0045. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]

26. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;142(11):1364-82.
27. Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, Jackisch C, Rüschoff J. Neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten HER2-low-Mammakarzinom. *Die Pathologie*. 2022:1-9.
28. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1151-61.
29. Eiger D, Agostinetti E, Saúde-Conde R, de Azambuja E. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1-18.
30. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2020.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2022 - June 21, 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 15.12.2022]
32. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(17):1951-62.
33. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022:9-20.
34. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(17):1887-96.
35. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. Version 2022.2D. 2022. Verfügbar unter: file:///C:/Users/reuter/Desktop/AGO_11-2022D_19_Chemotherapie_beim_met._MaCa_MASTER_schwarz.pdf. [Zugriff am: 31.01.2023]
36. Moy B, Rumble RB, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(26):3088-90.
37. World Health Organization (WHO). Palliative care. 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. [Zugriff am: 15.12.2022]
38. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 2.3. 2021. Verfügbar unter:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLk_S3_Palliativmedizin_2021-03.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
39. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. Springerplus. 2014;3(1):1-8.
 40. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019;321(3):288-300.
 41. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Product information Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
 42. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tyverb® 250 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2022.
 43. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®. Stand: Dezember. 2021.
 44. Seagen B. V. Fachinformation TUKYSA®. Stand: Februar. 2021.
 45. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2020;129:60-70.
 46. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. European Journal of Cancer. 2018;96:17-24.
 47. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(1):71-80.
 48. Yamamura J, Kamigaki S, Fujita J, Osato H, Manabe H, Tanaka Y, et al. New insights into patterns of first metastatic sites influencing survival of patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a multicenter study of 271 patients. BMC Cancer. 2021;21(1):1-10.
 49. Lobbezoo D, Van Kampen R, Voogd A, Dercksen M, Van Den Berkmortel F, Smilde T, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? British journal of cancer. 2015;112(9):1445-51.
 50. Taskindoust M, Thomas SM, Sammons SL, Fayanju OM, DiLalla G, Hwang ES, et al. Survival Outcomes Among Patients with Metastatic Breast Cancer: Review of 47,000 Patients. Annals of Surgical Oncology. 2021;28(12):7441-9.
 51. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). Int J Oncol. 2020;57(6):1245-61.
 52. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III Study of Iniparib Plus Gemcitabine and Carboplatin Versus Gemcitabine and Carboplatin in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(34):3840-7.
 53. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2019;21(1):31-45.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
55. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
56. Thill M, Lüftner D, Kolberg-Liedtke C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)*. 2022;17(4):421-9.
57. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2022.
58. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1 200 mg. Stand: Juli. 2022.
59. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 15.12.2022]
60. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2022.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
62. Twelves C, Bartsch R, Ben-Baruch NE, Borstnar S, Dirix L, Tesarova P, et al. The Place of Chemotherapy in The Evolving Treatment Landscape for Patients With HR-positive/HER2-negative MBC. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(3):223-34.
63. Rugo HS, Roche H, Thomas E, Chung HC, Lerzo GL, Vasyutin I, et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*. 2018;18(6):489-97.
64. Krasniqi E, Pizzuti L, Valerio MR, Capomolla E, Botti C, Sanguineti G, et al. Second-line Eribulin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer patients. Multicentre Retrospective Study: The TETRIS Trial. *Int J Med Sci*. 2021;18(10):2245-50.
65. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;121(2):261-71.
66. Hoon S-N, Lau PK, White AM, Bulsara MK, Banks PD, Redfern AD. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(5).

67. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):674-90.
68. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten. Stand: April. 2022.
69. West H. Chemotherapy-Induced Hair Loss (Alopecia). *JAMA oncology.* 2017;3(8):1147.
70. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: November. 2022.
71. Appell PG, Rüssel J, Bethge S, Schlitt A. Kardiotoxizität onkologischer Therapien (1): Myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl.* 2018;115(44).
72. Lehmann LH, Fröhling S. Mechanismen der Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Der Internist - Schwerpunkt: Kardioonkologie.* 2020;61:1132-9.
73. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, Bokemeyer C, Hallek M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Onkologische Kardiologie. *Der Kardiologe.* 2020;14(4):267-93.
74. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-8.
75. Lux MP, Lehmann H, Maihöfner C, Baron R. Diagnose und Therapie der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) — Eine praktische Hilfe für den klinischen Alltag. 2022.
76. 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: 15.12.2022]
77. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3A, Abschnitt 3.2) 2023.
78. Pata G, Guaineri A, Bianchi A, Amoroso V, Pasinetti N, Pasini M. Long-term outcomes of immunohistochemically defined subtypes of breast cancer less than or equal to 2 cm after breast-conserving surgery. *Journal of Surgical Research.* 2019;236:288-99.
79. Sopik V, Nofech-Mozes S, Sun P, Narod SA. The relationship between local recurrence and death in early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2016;155(1):175-85.
80. Yamada Y, Mukai H, Tokudome Y, Kaneko M, Kashiwabara K, Wada N. Improved overall survival over recent decades in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a single-center retrospective analysis of prognostic factors. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2018;48(3):248-54.
81. Martin M, Hegg R, Kim S-B, Schenker M, Grecea D, Garcia-Saenz JA, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology.* 2022;8(8):1190-4.
82. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]

83. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):845-51.
84. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg.* 1999;86(1):84-7.
85. Seagen Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tucatinib (TUKYSA®), Modul 3 A. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4536/2021-03-12_Modul3A_Tucatinib.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
86. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®) Modul 3 A. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4391/2021-01-14_Modul3A_PH%20FDC%20s.c..pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
87. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
88. Nuzzolese I, Montemurro F. Attrition in metastatic breast cancer: a metric to be reported in randomised clinical trials? *The Lancet Oncology.* 2020;21(1):21-4.
89. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
90. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 21. Dezember 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 03.01.2022]
91. Viale G, Niikura N, Tokunaga E, Basik M, Hayashi N, Sohn J, et al. Retrospective study to estimate the prevalence of HER2-low breast cancer (BC) and describe its clinicopathological characteristics. Poster 465. 2022.

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 3-25 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 Tabelle 3-9, Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 bis Tabelle 3-25 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Bezeichnung Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	In Zyklen, 2-mal täglich, oral, Einnahme an Tag 1 bis Tag 14 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	14
Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	2
Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	In Zyklen, 1-mal wöchentlich, intravenös, Injektion 1-mal während eines 7-Tagezyklus	52,1 Zyklen	1
Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Bezeichnung Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	5,0 bis 11,0 ^a Zyklen	1
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	1
Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	10,0 bis 16,0 ^b Zyklen	1
Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1
Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Bezeichnung Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>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.</p> <p>a: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m² (1)</p> <p>b: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900-1.000 mg/m² (2)</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs</p> <p>Quellen: (1, 2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für T-DXd und der 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 3-17 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Die zytotoxischen Chemotherapien sollen entsprechend Leitlinie primär als Monotherapien zur Anwendung kommen (vgl. Abschnitt 3.2.2). Bei Patient*innen mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlung eine Kombinationstherapie erwogen werden (3, 4).

Im Folgenden wird für die Wirkstoffe der zVT die Monotherapie dargestellt. Da prinzipiell auch Kombinationstherapien zum Einsatz kommen, sind die dargestellten Jahrestherapiekosten für die zVT als unterschätzt anzusehen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Trastuzumab-Deruxtecan

Enhertu[®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 5,4 mg/kg als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tagezyklus) (5). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für T-DXd ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils einem Behandlungstag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Capecitabin

Capecitabin als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, wenn eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist.

Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1.250 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m^2) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (6). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Capecitabin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils 14 Behandlungstagen.

Eribulin

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

Die empfohlene Dosis von Eribulin beträgt $1,23 \text{ mg/m}^2$ KOF, die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tagezyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös (i.v.) gegeben werden sollte (7). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Eribulin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils 2 Behandlungstagen.

Vinorelbin

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

Vinorelbin wird in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m^2 KOF einmal wöchentlich verabreicht. Die Dauer der Behandlung mit Vinorelbin wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand der Patient*in und nach dem gewählten Therapieschema (8). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Vinorelbin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 52,1 Behandlungen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Docetaxel

Docetaxel als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben.

Die empfohlene Dosis zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt 100 mg/m² KOF (9). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Docetaxel ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Doxorubicin

Doxorubicin wird angewendet zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms.

Die empfohlene Dosis bei intravenöser, monotherapeutischer Anwendung beträgt 60 bis 75 mg/m² KOF (1) bzw. 50 bis 80 mg/m² KOF (10) alle 3 Wochen. Für die weiteren Berechnungen wird die Dosierung mit der größten Spanne (50 bis 80 mg/m²) verwendet. Eine maximale kumulative Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² KOF sollte nicht überschritten werden. Aus der Fachinformation für Doxorubicin ergeben sich somit 5 bis 11 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (5 Behandlungen mit der maximalen Gabe von 80 mg/m² KOF oder 11 Behandlungen mit der minimalen Gabe von 50 mg/m² KOF).

Doxorubicin, pegyliert

Pegyliertes liposomales Doxorubicin als Monotherapie wird angewendet bei Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.

Die empfohlene Dosis, solange die Krankheit nicht fortschreitet und der oder die Patient*in die Behandlung toleriert, beträgt 50 mg/m² KOF einmal alle 4 Wochen intravenös (11). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für pegyliertes liposomales Doxorubicin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 13 Behandlungen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Epirubicin

Epirubicin wird angewendet zur Behandlung des Mammakarzinoms.

Die empfohlene Dosis bei intravenöser Verabreichung als Monotherapie beträgt für Erwachsene 60 bis 90 mg/m² KOF intervallartig alle 21 Tage. Eine kumulative Dosis von 900 bis 1.000 mg/m² KOF sollte zur Vermeidung einer kardialen Toxizität nicht überschritten werden (2). Aus der Fachinformation für Epirubicin ergeben sich somit 10 bis 16 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (10 Behandlungen mit der maximalen Gabe von 90 mg/m² KOF oder 16 Behandlungen mit der minimalen Gabe von 60 mg/m² KOF).

Paclitaxel

Paclitaxel als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patient*innen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen.

Die empfohlene Dosis beträgt 175 mg/m² KOF, verabreicht als intravenöse Infusion in 3-wöchigem Abstand (12). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Paclitaxel ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patient*innen, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 260 mg/m² KOF alle 3 Wochen (13). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Nab-Paclitaxel ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab Govitecan als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus (14). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Sacituzumab Govitecan ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungen mit jeweils 2 Behandlungstagen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	In Zyklen, 2-mal täglich, oral, Einnahme an Tag 1 bis Tag 14 eines 21-Tagezyklus	243,6
Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	34,8
Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	In Zyklen, 1-mal wöchentlich, intravenös Injektion 1-mal während eines 7-Tagezyklus	52,1
Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	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)
Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	5,0 bis 11,0 ^a
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 28-Tagezyklus	13,0
Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	10,0 bis 16,0 ^b
Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4
Nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4
Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	In Zyklen, 1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	34,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m² (1) b: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900-1.000 mg/m² (2) Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs Quellen: (1, 2)</p>			

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für T-DXd und der 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).

Für Doxorubicin und Epirubicin wurde jeweils die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt und als Berechnung für die Spanne der Jahrestherapiekosten dargestellt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	17,4	373,7 mg ^a (5,4 mg/kg KG, 1-mal täglich) 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 373,7 mg = 6.502,4 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Behandlungstage x 4 à 100 mg = 6.960,0 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	243,6	2.150,0 mg ^{b,c} (1.250 mg/m ² KOF, 2-mal täglich) 4 Tabletten à 500 mg 1 Tablette à 150 mg	243,6 Behandlungstage x 2 Einzeldosen à 2.150,0 mg = 1.047.480,0 mg Gesamtverbrauch der wirtschaftlichsten Packung^g: 243,6 Behandlungstage x 8 x 500 mg + 2 x 150 mg = 1.047.480,0 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	34,8	2,2 mg ^b (1,23 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 3 Durchstechflaschen à 0,88 mg	34,8 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 2,2 mg = 76,56 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 34,8 Behandlungstage x 3 à 0,88 mg = 91,87 mg
Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	52,1	44,3 bis 53,1 mg ^b (25 bis 30 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	52,1 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 44,3 bis 53,1 mg = 2.308,0 bis 2.766,5 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 52,1 Behandlungstage x 1 à 50 mg bis 1 à 50 mg + 1 à 10 mg = 2.605,0 bis 3.126,0 mg
Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	17,4	177,0 mg ^b (100 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 2 Durchstechflaschen à 80 mg + 1 Durchstechflasche à 20 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 177,0 mg = 3.079,8 mg ^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Behandlungstage x 2 à 80 mg + 1 à 20 mg = 3.132,0 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	5,0 bis 11,0 ^d	88,5 bis 141,6 mg ^b (50 bis 80 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 100 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg	5 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 141,6 mg bis 11 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 88,5 mg = 708,0 bis 973,5 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 5 Behandlungstage x 1 à 150 mg bis 11 Behandlungstage x 1 à 100 mg = 750,0 bis 1.100,0 mg
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	13,0	88,5 mg ^b (50 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 50 mg + 2 Durchstechflaschen à 20 mg	13 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 88,5 mg = 1.150,5 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 13 Behandlungstage x 1 à 50 mg + 2 à 20 mg = 1.170,0 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	10,0 bis 16,0 ^e	<p>106,2 bis 159,3 mg^b (60 bis 90 mg/m² KOF, 1-mal täglich)</p> <p>1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg</p>	<p>10 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 159,3 mg bis 16 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 106,2 mg = 1.593,0 bis 1.699,2 mg^f</p> <p>Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 10 Behandlungstage x 1 à 100 mg + 1 à 50 mg + 1 à 10 mg bis 16 Behandlungstage x 1 à 100 mg + 1 à 10 mg = 1.600,0 bis 1.760,0 mg</p>
Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine Anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen	17,4	<p>309,8 mg^b (175 mg/m² KOF, 1-mal täglich)</p> <p>1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg</p>	<p>17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 309,8 mg = 5.390,5 mg^f</p> <p>Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Behandlungstage x 1 à 300 mg + 1 à 30 mg = 5.742,0 mg</p>

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	17,4	460,2 mg ^b (260 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 460,2 mg = 8.007,48 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 17,4 Behandlungstage x 5 à 100 mg = 8.700,0 mg
Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	34,8	692,0 mg ^a (10 mg/kg KG, 1-mal täglich) 4 Durchstechflaschen à 200 mg	34,8 Behandlungstage x 1 Einzeldose à 692,0 mg = 24.081,6 mg^f Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 34,8 Behandlungstage x 4 à 200 mg = 27.840,0 mg
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauches wurde das durchschnittliche Gewicht von 69,2 kg KG gemäß Mikrozensus herangezogen.</p> <p>b: Zur Berechnung des Verbrauches wurden das durchschnittliche Gewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus herangezogen. Über die Formel nach Du Bois & Du Bois ergibt sich eine errechnete Körperoberfläche von 1,77 m².</p> <p>c: Entsprechend Fachinformation Capecitabin: Standarddosierung für KOF 1,67-1,78: 2.150 mg</p> <p>d: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450-550 mg/m²</p> <p>e: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900-1.000 mg/m²</p> <p>f: Darstellung des tatsächlichen Verbrauches unter Vermeidung von Verwurf durch Medikationsmanagement aufgrund einer 24-stündigen Haltbarkeit laut Fachinformation</p> <p>g: Da es sich um eine orale Einnahme handelt und von einer kontinuierlichen Einnahme ausgegangen wird, erfolgt die Berechnung ohne Verwurf.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs</p> <p>Quellen: (2, 6, 10, 15, 16)</p>				

In Tabelle 3-19 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*in 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 3-19 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 für die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung aus den jeweiligen Fachinformationen (2, 5-13, 17-19).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient*in für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts (KG) oder der KOF erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Da Brustkrebserkrankungen bei Männern sehr selten auftreten, wird der Verbrauch für eine durchschnittliche weibliche Patientin berechnet. Dafür werden die Angaben des Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Die durchschnittliche Körpergröße liegt hier für Frauen über 18 Jahren bei 165,9 cm, das KG bei 69,2 kg (16). Für Arzneimittel, die nach KOF dosiert werden, wird die Körperoberfläche (O) in Bezug auf das Gewicht (G) und die Körpergröße (H) über die Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (15):

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

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

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

Basierend auf den Maßzahlen des Mikrozensus ergibt sich daraus eine durchschnittliche KOF für Frauen von gerundet 1,77 m².

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen errechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden, unter Berücksichtigung eines eventuell

anfallenden Verwurfs die entsprechenden Packungsgrößen 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 wird.

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Trastuzumab-Deruxtecan

Die empfohlene Dosierung für T-DXd beträgt 5,4 mg/kg KG (entspricht bei einem durchschnittlichen KG von Frauen in Höhe von 69,2 kg = 373,7 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (5). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 6.502,4 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 4 Durchstechflaschen à 100 mg = 6.960,0 mg.

Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Capecitabin

Die empfohlene Tagesdosis für Capecitabin beträgt 2.500 mg/m² (1.250 mg/m² morgens und abends, entsprechend der Fachinformation von Capecitabin ergibt sich eine Standarddosierung für KOF 1,67 bis 1,78 von 2.150 mg pro Gabe) oral an Tag 1 bis 14 eines 21-Tagezyklus (6). Bei 243,6 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 243,6 Tagen x 2 Einzeldosen à 2.150,0 mg = 1.047.480,0 mg.

Eribulin

Die empfohlene Dosierung für Eribulin beträgt 1,23 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 2,2 mg) intravenös an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tagezyklus (7). Bei 34,8 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 34,8 x 2,2 mg = 76,56 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung und eines Verbrauchs von 2,2 mg pro Gabe ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 3 Durchstechflaschen pro Gabe. Pro Jahr ergeben sich 104,4 Durchstechflaschen à 0,88 mg = 91,87 mg.

Vinorelbin

Die empfohlene Dosierung für Vinorelbin beträgt 25 bis 30 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 44,3 bis 53,1 mg) intravenös einmal wöchentlich während eines 7-Tagezyklus (8). Bei 52,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 52,1 Tagen x 44,3 bis 53,1 mg = 2.308,0 bis 2.766,5 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg und zusätzlich 52,1 Durchstechflaschen à 10 mg = 2.605,0 bis 3.126,0 mg.

Docetaxel

Die empfohlene Dosierung für Docetaxel als Monotherapie beträgt 100 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 177,0 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (9). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen x 177,0 mg = 3.079,8 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg und 17,4 Durchstechflasche à 20 mg = 3.132,0 mg.

Doxorubicin

Die empfohlene Dosierung für Doxorubicin beträgt 50 bis 80 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 88,5 bis 141,6 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (10). Die maximale kumulative Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² KOF sollte nicht überschritten werden. Bei 5 Behandlungstagen mit der maximalen Einzeldosis von 150 mg oder 11 Behandlungstagen mit der minimalen Einzeldosis von 100 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von 708,0 bis 973,5 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 5 Behandlungstagen mit 5 Durchstechflaschen à 150 mg bis 11 Behandlungstage mit 11 Durchstechflaschen à 100 mg = 750,0 bis 1.100,0 mg.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)

Die empfohlene Dosierung für pegyliertes liposomales Doxorubicin beträgt 50 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 88,5 mg) intravenös an Tag 1 eines 28-Tagezyklus (11). Bei 13 Behandlungstagen pro Jahr und einer Einzeldosis von 88,5 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von 13 Tagen x 88,5 mg = 1.150,5 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 13 Durchstechflaschen à 50 mg und 26 Durchstechflaschen à 20 mg = 1.170,0 mg.

Epirubicin

Die empfohlene Dosierung für Epirubicin als Monotherapie beträgt 60 bis 90 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 106,2 bis 159,3 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (2). Die maximale kumulative Gesamtdosis von 900 bis 1.000 mg/m² KOF sollte nicht überschritten werden. Bei 10 Behandlungstagen pro Jahr mit 159,3 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von 1.593,0 mg. Bei 16 Behandlungstagen pro Jahr mit 106,2 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von 1.699,2 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 10 Durchstechflaschen à 100 mg + 10 Durchstechflaschen à 50 mg + 10 Durchstechflaschen à 10 mg bis 16 Durchstechflaschen à 100 mg + 16 Durchstechflaschen à 10 mg = 1.600,0 bis 1.760,0 mg.

Paclitaxel

Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel als Zweitlinientherapie beträgt 175 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 309,8 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (12). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen x 309,8 mg = 5.390,5 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 17,4 Durchstechflaschen à 300 mg + 17,4 Durchstechflaschen à 30 mg = 5.742,0 mg.

Nab-Paclitaxel

Die empfohlene Dosierung für Nab-Paclitaxel beträgt 260 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 460,2 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (13). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen x 460,2 mg = 8.007,48 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.

Sacituzumab Govitecan

Die empfohlene Dosierung für Sacituzumab Govitecan beträgt 10 mg/kg KG (entspricht bei einem durchschnittlichen KG von 69,2 kg = 692,0 mg) intravenös an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus. Bei 34,8 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 34,8 Tagen x 692,0 mg = 24.081,6 mg.

Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 4 Durchstechflaschen à 200 mg = 27.840,0 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: 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)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab-Deruxtecan	ENHERTU 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 17253219 Taxe-VK = 2.405,72 €	2.173,83 € ^b (2,00 € ^d ; 229,89 € ^e)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL 500 mg Filmtabletten 120 Stück PZN 8867069 Taxe-VK = 151,81 € ^c	149,81 € ^b (2,00 € ^d)
	CAPECITABIN HEXAL 150 mg Filmtabletten 120 Stück PZN 8865840 Taxe-VK = 54,11 € ^c	52,11 € ^b (2,00 € ^d)
Eribulin	HALAVEN Eisai 0,44 mg/ml Injektionslösung 2 ml 6 Durchstechflaschen PZN 8443122 Taxe-VK = 2.429,93 €	2.195,67 € ^b (2,00 € ^d ; 232,26 € ^e)
Vinorelbin	VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 Durchstechflaschen PZN 10837590 Taxe-VK = 293,98 €	278,56 € ^b (2,00 € ^d ; 13,42 € ^e)

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)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 Durchstechflaschen PZN 10837615 Taxe-VK = 1.424,53 €	1.355,46 € ^b (2,00 € ^d ; 67,07 € ^e)
Docetaxel	DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 11354184 Taxe-VK = 112,43 €	105,63 € ^b (2,00 € ^d ; 4,80 € ^e)
	DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 11354190 Taxe-VK = 415,86 €	394,66 € ^b (2,00 € ^d ; 19,20 € ^e)
Doxorubicin	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 10267454 Taxe-VK = 285,75 € ^c	283,75 € ^b (2,00 € ^d)
	DOXO-CELL 150 mg Injektionslösung 1 Durchstechflasche PZN 7356964 Taxe-VK = 418,32 € ^c	416,32 € ^b (2,00 € ^d)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (20 mg) PZN 17313281 Taxe-VK = 721,45 €	629,58 € ^b (2,00 € ^d ; 89,87 € ^e)
	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (50 mg) PZN 17313306 Taxe-VK = 1.778,86 €	1.552,17 € ^b (2,00 € ^d ; 224,69 € ^e)

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)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Epirubicin	EPIRUBICIN Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (10 mg) PZN 17867938 Taxe-VK = 39,47 €	36,13 € ^b (2,00 € ^d ; 1,34 € ^e)
	EPI TEVA 2 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung 1 Durchstechflasche (50 mg) PZN 5505880 Taxe-VK = 155,40 €	146,56 € ^b (2,00 € ^d ; 6,84 € ^e)
	EPIRUBICIN Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (100 mg) PZN 17867950 Taxe-VK = 300,81 €	285,07 € ^b (2,00 € ^d ; 13,74 € ^e)
Paclitaxel	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (30 mg) PZN 12571481 Taxe-VK = 102,13 €	95,82 € ^b (2,00 € ^d ; 4,31 € ^e)
	PACLITAXEL PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (300 mg) PZN 15265247 Taxe-VK = 889,98 €	846,28 € ^b (2,00 € ^d ; 41,70 € ^e)
Nab-Paclitaxel	ABRAXANE 5 mg/ml 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersionslösung 1 Durchstechflasche PZN 16928371 Taxe-VK = 429,33 €	374,42 € ^b (2,00 € ^d ; 52,91 € ^e)

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)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sacituzumab Govitecan	TRODELVY 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 17604305 Taxe-VK = 1.273,06 €	1.151,30 € ^b (2,00 € ^d ; 119,76 € ^e)
<p>a: Dargestellt sind Apothekenabgabepreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 01. Januar 2023)</p> <p>b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte</p> <p>c: Festbetrag</p> <p>d: 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.</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V</p> <p>f: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Abkürzungen: Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; VK: Verkaufspreis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01. Januar 2023 (www.lauer-fischer.de). Sie stellen die Apothekenabgabepreise (Taxe-Verkaufspreis [VK], inklusive 19 % Mehrwertsteuer) zu den therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf den aktuellen Taxe-VK der Lauer-Taxe abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. 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. Bei Vorliegen eines Festbetrags wurde dieser zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten herangezogen.

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 3-21 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 3-21: 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 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der	Herstellung parenteraler Lösungen (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason	1	17,4
		Prämedikation: Ondansetron	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	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
	metastasierten Situation erhalten haben	Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	16,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52,1
Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4

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
Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	5,0 bis 11,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	5,0 bis 11,0
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13,0
Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	10,0 bis 16,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	10,0 bis 16,0
Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason	2	17,4
		Prämedikation: Dimetinden	1	17,4
		Prämedikation: Cimetidin	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4

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
Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Herstellung parenteraler Lösungen (Hilfstaxe) ^a	2	34,8
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	34,8
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung 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 Behandlung mit T-DXd erfolgt als intravenöse Infusion. 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 onkologischen Präparaten hat (5).

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 (5-HT3)-Rezeptorantagonist und/oder einem Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten (5).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Medikamente (4). Die NCCN-Leitlinie zur Antiemese klassifiziert das emetogene Risiko von T-DXd als moderat (20). 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 (21, 22).

Entsprechend der S3-Leitlinie hat die Antiemetikagabe immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der i.v. Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss am ersten Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen zwei bis drei oder vier (verzögerte Phase) erfolgen (4).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10 bis 20 mg i.v. oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls zwei- bis dreimal täglich 4 bis 8 mg über 1 bis 3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (23). Dies entspricht pro Zyklus einer Gabe von mindestens 1 x 10 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und zweimal täglich 4 mg für Tag eins nach Chemotherapiegabe bis maximal 1 x 20 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und dreimal täglich 8 mg über drei Tage nach erfolgter Chemotherapie. Dies entspricht pro Zyklus einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg + 2 Tabletten à 4 mg bis maximal einer Tablette à 20 mg + 3 x 2 x 3 Tabletten à 4 mg.

5-HT3-Rezeptorantagonist

Als 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die entsprechenden empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 3-22 angegeben. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (24).

Tabelle 3-22: 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

5-HT3-Rezeptor-Antagonist	Empfohlene Dosis intravenös	Empfohlene Dosis oral
Tropisetron	5 mg	5 mg
Abkürzung: 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin Quelle: (24)		

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 drei Tage nach Chemotherapie).

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Capecitabin

Für Capecitabin sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (6).

Eribulin

Entsprechend Fachinformation kann Eribulin als gebrauchsfertige Lösung oder nach Herstellung einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt werden. Daher werden die möglichen Kosten der Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung für die Berechnung veranschlagt. Die Behandlung mit Eribulin erfolgt als intravenöse Injektion über eine Dauer von zwei bis fünf Minuten (7).

Vinorelbin

Entsprechend der Fachinformation von Vinorelbin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Vinorelbin kann als langsamer Bolus (sechs bis zehn Minuten) oder als Kurzinfusion (20 bis 30 Minuten) gegeben werden (8).

Docetaxel

Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Docetaxel wird als Infusion über 60 Minuten verabreicht (9).

Doxorubicin

Entsprechend Fachinformation von Doxorubicin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Doxorubicin kann intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde und als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden (10).

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)

Für pegyliertes liposomales Doxorubicin ist entsprechend Fachinformation die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Diese kann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden (11).

Epirubicin

Epirubicin kann gemäß Fachinformation als gebrauchsfertige Lösung oder nach Herstellung einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt werden. Daher werden die möglichen Kosten der Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung für die Berechnung veranschlagt. Die Behandlung mit Epirubicin erfolgt als intravenöse Injektion über eine Dauer von drei bis fünf Minuten (2).

Paclitaxel

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als 3-stündige intravenöse Infusion (12).

Gemäß Fachinformation müssen alle Patient*innen im Rahmen einer Behandlung mit Paclitaxel mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten z. B. entsprechend dem nachstehenden Schema vorbehandelt werden: Dexamethason 20 mg oral oder intravenös, Diphenhydramin 50 mg intravenös (oder ein vergleichbares Antihistaminikum) und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (12).

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 (18).

Dimetinden

Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimetinden wird in Abhängigkeit des KG mit 1 mg/10 kg dosiert. Bei einem durchschnittlichen KG von 69,2 kg für Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 6,92 mg, dies entspricht zwei Ampullen Dimetinden à 4 mg (17).

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 (19).

Nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation von Nab-Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (13).

Sacituzumab Govitecan

Gemäß Fachinformation von Sacituzumab Govitecan ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Behandlung mit Sacituzumab Govitecan erfolgt als intravenöse Infusion. Die erste Infusion soll über einen Zeitraum von drei Stunden verabreicht werden. Die nachfolgenden Infusionen sollen über einen Zeitraum von ein bis zwei Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-23: 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 €
Prämedikation Dexamethason 10 bis 20 mg p.o.	2,34 €
Prämedikation 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	
Eribulin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Vinorelbin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Docetaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Doxorubicin	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Epirubicin	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o.	2,34 €
Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	3,17 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg i.v.	1,74 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
Nab-Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Sacituzumab Govitecan	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
<p>a: Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (26)</p> <p>Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; p.o.: Per os</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 (27).

Herstellung parenteraler Lösungen/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 (26).

Infusionszeiten

Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,96 € abrechnungsfähig. Bei Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ist ein Betrag von 7,70 € abrechnungsfähig (27).

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. Januar 2023).

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt.

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 € pro Leistung beziffert. 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 (40 Stück, 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 2,34 € pro Einheit beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/mL Injektionslösung (4 ml, 5 Stück, PZN 14039916) mit 3,17 € pro Einheit berechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 x 2 ml, PZN 4109633) mit 1,74 € pro Einheit veranschlagt (Tabelle 3-23).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: 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 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	Herstellung parenteraler Lösungen (Hilfntaxe) ^a	1.740,00 €
		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 € bis 2.426,15 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €
Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5.210,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	401,17 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.611,17 €

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
Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.069,90 €
Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	500,00 € bis 1.100,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	38,50 € bis 84,70 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	538,50 € bis 1.184,70 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.300,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	246,48 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.546,48 €

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
Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.000,00 € bis 1.600,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	77,00 € bis 123,20 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.077,00 € bis 1.723,20 €
Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Prämedikation: Dexamethason	81,33 €
		Prämedikation: Dimetinden	110,39 €
		Prämedikation: Cimetidin	60,45 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.322,07 €
Nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	133,98 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.873,98 €

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
Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	Herstellung parenteraler Lösungen (Hilfstaxe) ^a	3.480,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	659,81 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.139,81 €
<p>a: Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (26). Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs Quelle: (27-29)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Trastuzumab-Deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben	151.298,57 €	321,30 € bis 686,15 €	1.740,00 €	153.359,87 € bis 153.724,72 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Capecitabin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	2.644,48 €	-	-	2.644,48 €
Eribulin	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist	38.204,66 €	-	3.480,00 €	41.684,66 €

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
Vinorelbin	Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	7.061,95 € bis 8.513,25 €	401,17 €	5.210,00 €	12.673,12 € bis 14.124,42 €
Docetaxel	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie	15.572,13 €	329,90 €	1.740,00 €	17.642,03 €
Doxorubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	5.202,85 €	38,50 € bis 84,70 €	500,00 € bis 1.100,00 €	5.741,35 € bis 6.387,55 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	36.547,29 €	246,48 €	1.300,00 €	38.093,77 €
Epirubicin	Patient*innen mit Mammakarzinom	4.677,60 € bis 5.139,20 €	77,00 € bis 123,20 €	1.000,00 € bis 1.600,00 €	5.754,60 € bis 6.862,40 €
Paclitaxel	Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen	16.392,54 €	582,07 €	1.740,00 €	18.714,61 €

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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Nab-Paclitaxel	Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	32.574,54 €	133,98 €	1.740,00 €	34.448,52 €
Sacituzumab Govitecan	Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung	160.260,96 €	659,81 €	3.480,00 €	164.400,77 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs					

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.

Versorgungskontext

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen im deutschen Versorgungskontext theoretisch 1.348 bis 4.704 Patient*innen in der GKV für die Behandlung mit T-DXd infrage. T-DXd stellt die erste zugelassene HER2-gerichtete Therapie in dieser Therapiesituation dar. Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HR-negativem/HER2-low Brustkrebs befinden sich in der zweiten Therapielinie. Diesen Patient*innen mit HR-negativem/HER2-low Brustkrebs stehen im Anwendungsgebiet nur noch Chemotherapien oder eine Therapie mit dem ADC Sacituzumab Govitecan als Therapieoptionen zur Verfügung.

Die Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Nutzen (Abschnitt 3.2.5) entspricht 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 Patient*innen-/Ärzt*innenpräferenzen, Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht wird.

Patientenpräferenz/Ärztepräferenz

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 der sonstigen Bestandteile 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, sodass 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 Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction, 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.

Daiichi 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.

Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus sind die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (2, 5-13, 17-19).

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 (26, 27).

Die Angaben zum durchschnittlichen KG und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (16). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (15).

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. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Adrimedac[®] 2 mg/ml Infusionslösung. Stand: März. 2022.
2. TEVA GmbH. Fachinformation Epi Teva 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung. Stand: November. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V. Beratungsanforderung 2022-B-064. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des Mammakarzinoms. 2022.
4. 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_Langversion_4.4.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]
5. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu[®]. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar. 2023.
6. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten. Stand: April. 2022.
7. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN[®] 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: November. 2022.
8. AxioNovo GmbH. Fachinformation vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2019.
9. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösun Stand: März. 2022.
10. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL[®] 2 mg/ml. Stand: Juni. 2021.
11. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2021.
12. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Paclitaxel PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane[®] 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand: April. 2021.
14. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2022.
15. 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.
16. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Erstergebnisse des Mikrozensus 2021. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 28.12.2022]
17. Gebro Pharma GmbH. Fachinformatio Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2018.

18. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Dexamethason acis® Injektionslösung. Stand: Februar. 2022.
19. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember. 2013.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. Version 2.2022 - 23. März. 2022.
21. 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.
22. 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. *Oncologist*. 2022;27(8):637-45.
23. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation. Dexamethason acis® Tabletten. Stand: Februar. 2022.
24. 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: 15.12.2022]
25. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von N-Nitrosodimethylamin (NDMA). 2022. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S_TP/m-r/ranitidin.html. [Zugriff am: 15.12.2022]
26. Gemeinsamen Bundesausschusses (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: 18.01.2023]
27. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 02. Januar. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 09.01.2023]
28. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.
29. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März. 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 15.12.2022]

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 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu[®] als 30-minütige Infusionen gegeben werden. 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 3-26 und Tabelle 3-27 (entsprechen Tabelle 1 und 2 auf Seite 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. Toxizitätsgrade gemäß den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events des NCI Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0).

Tabelle 3-26: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Anzuwendende Dosis
Empfohlene Initialdosis	5,4 mg/kg
Erste Dosisreduktion	4,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	3,2 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch

Tabelle 3-27: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
ILD/Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	<p>Unterbrechung der Behandlung mit Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann:</p> <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 3-26). • Sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroidbehandlung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nebenwirkung	Schweregrad		Anpassung der Behandlung
	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 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 3-26).
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 3-26).
Abnahme der 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.

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
	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 • 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 ILD/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.

≥ 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 3-27 (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 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 3-27/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).

Patient*innen 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 von T-DXd entnommen (2).

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 Ärzt*innen/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 Ärzt*innen/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 Kadcyła[®] (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 Kadcyła[®] (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 (3)

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 3-28: 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 Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung Langzeitsicherheit

Tabelle 3-29: 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 3-30: 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 Auswurfraction; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecán;	

Tabelle 3-31: Wichtige potenzielle 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 3-32: Wichtige potenzielle 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 3-33: Fehlende Information – Anwendung bei Patient*innen 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 3-34: Fehlende Information – Anwendung bei Patient*innen 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. 2023.
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Risk-Management-Plan (RMP): Trastuzumab. Stand der Information: 14.12.2022. 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 3-35 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 3-35 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 3-35: 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 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 Enhertu-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Seite 3, Abschnitt 4.6	ja
6	HER2-Status	<i>HER2-low-Brustkrebs</i> Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan 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). 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 Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
8	ILD	Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Seite 2, Abschnitt 4.2	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)
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 Auswurfraction; 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 3-35, 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 3-35 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.