

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	66
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	67
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	68
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	103
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	105
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	111
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	111
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	126
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	127
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	128
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	131

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	132
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	133

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß TNM-Kriterien	16
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 8. Edition der TNM-Kriterien	18
Tabelle 3-3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach immunhistochemischer Klassifikation	19
Tabelle 3-4: HER2-Immunoscoreing beim Mammakarzinom	22
Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms für Deutschland (ICD-10 C50).....	30
Tabelle 3-6: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2015–2016, 2017–2018, 2019–2020	31
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2022	33
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) in Deutschland für die Jahre 2023 bis 2025	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-10: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III für das Diagnosejahr 2025	39
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.....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV übergehen	40
Tabelle 3-13: Anzahl der Patient*innen aus den UICC-Stadien I bis III, die im Jahr 2025 ein lokoregionäres Rezidiv erleiden.....	42
Tabelle 3-14: Anzahl der Versicherten in der GKV und der Einwohner*innen in Deutschland.....	50
Tabelle 3-15: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz A.....	51
Tabelle 3-16: ATC und OPS-Codes HER2-gerichteter Wirkstoffe mit Indikation im HER2-positivem Brustkrebs im Jahr 2022.....	56
Tabelle 3-17: ATC und OPS-Codes endokrin-basierter Wirkstoffe mit Indikation im HR-positiven Brustkrebs	57
Tabelle 3-18: ATC- und OPS-Codes von Wirkstoffen mit Anwendung im metastasierten Brustkrebs im Jahr 2022.....	58
Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation aus einer GKV- Routinedatenanalyse – Ansatz B.....	64
Tabelle 3-20: Geschätzte Entwicklung der GKV-Zielpopulation für Deutschland für die Jahre 2025 bis 2030.....	66

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	67
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	89
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-26: 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten	96
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	98
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	101
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	104
Tabelle 3-30: Dosisreduktionsschema	112
Tabelle 3-31: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	112
Tabelle 3-32: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	123
Tabelle 3-33: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	123
Tabelle 3-34: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion.....	124
Tabelle 3-35: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale Toxizität.....	124
Tabelle 3-36: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung	125
Tabelle 3-37: Fehlende Informationen – Anwendung bei Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung	125
Tabelle 3-38: Fehlende Informationen – Langzeitsicherheit	126
Tabelle 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	128
Tabelle 3-40: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	133

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Überblick zur Evaluation des HER2-Status	20
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019–2020, je 100.000	31
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben der Patientinnen nach UICC-Stadium (gemäß 7. und 8. Auflage TNM; Deutschland 2019–2020).....	32
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)	32
Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz A	37
Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz B.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromataseinhibitor
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA	BRCAst CAncer
CAGR	Mittlere jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CEP17	Zentromerregion des Chromosoms 17 (Centromeric Region of Chromosome 17)
ChT	Chemotherapie
CISH	Chromogen-ISH
CT	Computertomografie
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen receptor)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ET	Endokrine Therapie
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-ISH
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.

Abkürzung	Bedeutung
GFL	Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
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 Classification of Disease)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
M1Q	Mindestens 1 Quartal
M2Q	Mindestens 2 Quartale
MBC-Register	Metastatic Breast Cancer - Registry
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	peroral
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PR	Progesteronrezeptor
PRAEGNANT	Prospective Academic Translational Research Network
PZN	Pharmazentralnummer
RAD51C	RADiation sensitive protein 51 paralog C
RKI	Robert Koch-Institut
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor-Degrader
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SISH	Silber-ISH
SNLB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
USA	United States of America
VK	Verkaufspreis
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation) (1).

Für Erwachsene mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, Humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie (ET) fortschreitet und die für eine ET als nächsten Therapielinie nicht in Frage kommen und die keine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben, lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Trastuzumab deruxtecan (T-DXd):

- Capecitabin
- oder
- Eribulin
- oder
- Vinorelbin
- oder

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

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).

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 29. Mai 2024 (Beratungsanforderung 2024–B–076) ein Beratungsgespräch zu T-DXd im vormals geplanten Anwendungsgebiet (AWG) erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die mindestens eine ET im metastasierten Stadium erhalten haben statt. Der G-BA hatte im Rahmen des Beratungsgesprächs am 29. Mai 2024 (Beratungsanforderung 2024–B–076) auf Basis des vormals geplanten AWG vier Teilpopulationen benannt. Die Formulierung des AWG hat sich nach der G-BA-Beratung geändert. Das AWG lautet nun wie folgt:

Enhertu[®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (1).

Aufgrund der Änderung des AWG haben die vom G-BA definierten Teilpopulationen a1)–a3), welche Patient*innen beinhalten, die weiterhin für eine endokrin-basierte Therapie geeignet sind, keine Relevanz mehr für das vorliegende AWG. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher ausschließlich die Teilpopulation b) herangezogen. Bei Patient*innen der Teilpopulation b) ist die Erkrankung unter ET fortgeschritten und sie sind für diese nicht mehr geeignet und sie haben keine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurde der Fachinformation von T-DXd entnommen (1). Als Grundlage für die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.1 dient die Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2024-B-076) (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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 03/2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-076. 2024.

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.

Enhertu[®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (1).

Definition und Krankheitsbeschreibung

Brustkrebs (Mammakarzinom) beschreibt bösartige Neubildungen der Brustdrüse (2, 3). Mit 74.512 neuerkrankten Frauen im Jahr 2022 ist Brustkrebs die bei weitem häufigste Krebsart bei Frauen in Deutschland. Bei Männern ist Brustkrebs sehr selten. In Deutschland erkrankten im Jahr 2022 694 Männer an Brustkrebs (4). Brustkrebs ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen (5).

Pathogenese

Die Pathogenese des Mammakarzinoms ist multifaktoriell und wird sowohl durch genetische als auch durch erworbene Risikofaktoren begünstigt. Das Alter und Geschlecht gelten als bedeutendste Risikofaktoren. So liegt das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken bei Männern bei 0,1 % (1:790) gegenüber 12,8 % (1:8) bei Frauen. Zudem steigt das Risiko mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen im Alter von 70 Jahren ca. siebenfach höher verglichen mit Frauen im Alter von 30 Jahren (6-10).

Von besonderer Bedeutung sind darüber hinaus hormonelle, spezifische 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 RADiation sensitive protein 51 paralog C (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). Daneben gilt auch eine Bestrahlung der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter, z. B. im Rahmen einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung, als toxischer 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 oder 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 die Schwellung des Arms durch ein Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen in der Achselhöhle, Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Husten und Atemnot bei Metastasierung in die Lunge oder im Brustfell, Gelbsucht und Leberinsuffizienz bei Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen (11).

Diagnostik und molekularpathologische Typisierung

Screening und Diagnostik

Bedingt durch die Brustkrebshäufigkeit bei Frauen sowie dem 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 75. Lebensjahr die Teilnahme am Nationalen Mammografie Screening Programm (12-14). 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).

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 des durch eine Biopsie gewonnenen Gewebe abgesichert werden (15). Bestätigt sich der Verdacht auf Brustkrebs, können durch Analyse des biopsierten Gewebes 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 einer höheren Bösartigkeit des Tumors verbunden. (14).

Die molekularpathologische Klassifikation basiert auf dem genomischen Erscheinungsbild der Krebszellen. Krebszellen werden in molekulare Subtypen eingeteilt abhängig davon, ob die Zellen bestimmte Gene exprimieren (siehe auch Unterabschnitt Molekularpathologische Typisierung). Darüber hinaus dienen Ausbreitungsdiagnostik und Staginguntersuchungen, also die Bestimmung eines möglichen Lymphknotenbefalls mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNLB) 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 (16). 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 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 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 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

Klassifikation		Tumor
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
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M: Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
is: In situ; M: Vorliegen von Fernmetastasen; M0: Keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen; mi: Mikrometastasen; N: Lymphknotenstatus (Node); T: Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis Quelle: (14)		

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

UICC-Stadium	8. Edition		
	T: Primärtumor	N: Regionale Lymphknoten	M: Fernmetastasen
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
IIIC	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
is: In situ; M: Fernmetastasen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (14)			

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante AWG von Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) umfasst Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (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, jedoch selten in frühen Stadien auftritt.

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 (17). 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 PR-positiv HER2-negativ Ki67 niedrig Meist G1
Luminal B-Typ	HER2-negative Luminal B-Typ ER-positiv und eines der folgenden Kriterien PR-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 PR-negativ
Basal-ähnlicher-Typ (TNBC)	ER- und PR-negativ HER2-negativ
ER: Östrogenrezeptor; G: Grad; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Ki67: Kiel-Antigen Nr. 67; PR: Progesteronrezeptor; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs Quelle: (14)	

In der inoperablen oder metastasierten Situation sind in der klinischen Praxis vor allem die Bestimmungen des HR-Status (Östrogenrezeptor [ER]- und Progesteronrezeptor [PR]-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 (18).

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 der Apoptose regulieren. Eine Überexpression des HER2-Proteins wird als positiver HER2-Status definiert und ist mit einem besonders aggressiven Verlauf der Krebserkrankung

assoziiert. Der große Vorteil eines HER2-positiven Status liegt darin, dass eine zielgerichtete Therapie für diese Patient*innen möglich ist (14).

Der HER2-Status wird mittels Immunhistochemie (IHC) bzw. In-situ-Hybridisierung (ISH) bestimmt. Etwa 20 bis 30 % der Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs gelten als HER2-positiv (IHC 3+). Demnach kann mit 70 bis 80 % der überwiegende Teil der Brustkrebspatient*innen als HER2-null (IHC 0), HER2-ultralow (>IHC 0 und <IHC 1+) oder HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) klassifiziert werden (19-26).

Testung auf HER2 und HER2-Klassifikation im Anwendungsgebiet

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) (27).

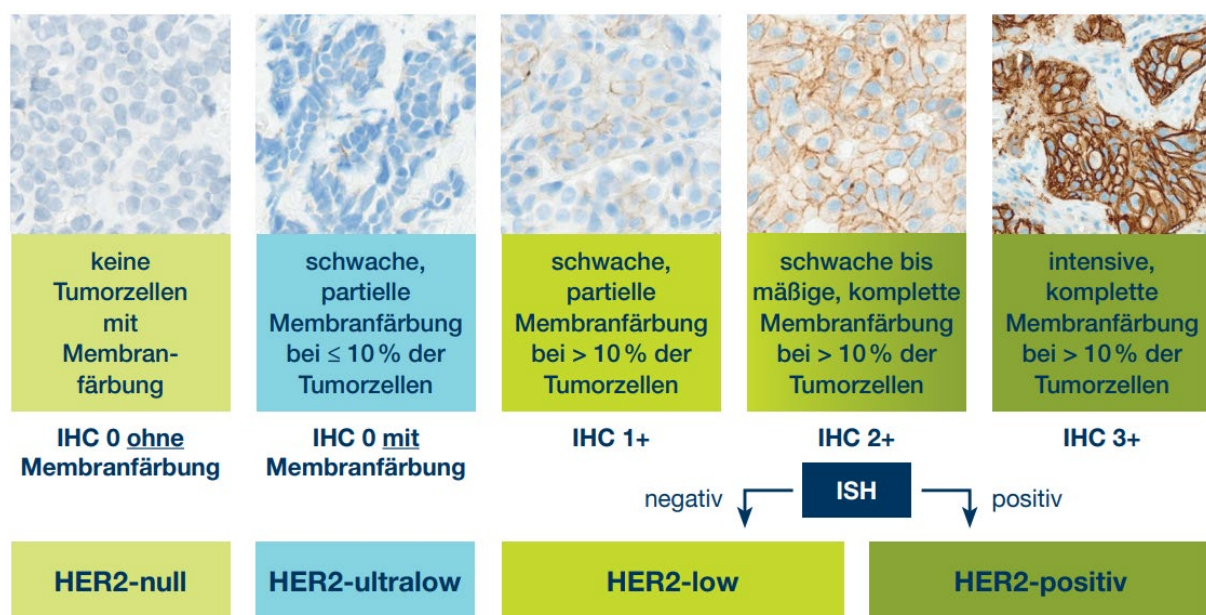


Abbildung 3-1: Überblick zur Evaluation des HER2-Status

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

Quelle: Adaptiert aus (26)

In Fällen, in denen die IHC kein eindeutiges Ergebnis liefert (IHC 2+), ist zusätzlich eine Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus entsprechend der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists für die HER2-Testung erforderlich (27). 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-Negativität 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) kleiner zwei ist ($\text{HER2/CEP17-Ratio} < 2$) und zusätzlich die HER2-Kopienzahl kleiner vier. HER2-Positivität in der ISH ist gegeben, wenn die HER2/CEP17-Ratio größer oder gleich zwei ist und die HER2-Kopienzahl größer oder gleich vier ist oder wenn die HER2-Kopienzahl größer oder gleich sechs ist unabhängig von der Ratio. Für die Graubereiche sind laut Wolf et al. (2018) weitere Unterscheidungskriterien ausschlaggebend (27). Ist bei uneindeutigem IHC-Ergebnis (IHC2+) das ISH-Ergebnis negativ, gilt der oder die Patient*in als HER2-low. Bei einer unvollständigen Membranfärbung von $>10\%$ der Tumorzellen (IHC1+), ist der Patient auch als HER2-low einzustufen. Zeigt die IHC-Testung eine kaum wahrnehmbare Färbung in $\leq 10\%$ der Tumorzellen, so beschreibt dies ein IHC-Ergebnis >0 bis $<1+$ und damit einen HER2-ultralow-Status. Dementsprechend weisen bisher als HER2-negativ klassifizierte Patient*innen (HER2-null, HER2-low und HER2-ultralow) bei IHC1+ oder IHC2+ Ergebnis mit negativem ISH einen HER2-low Status auf, während ein IHC Ergebnis >0 oder $<1+$ einen HER2-ultralow Status bzw. IHC 0 einen HER2-null Status beschreibt (18, 26-29).

HER2-Klassifikation nach Zulassung von T-DXd im Anwendungsgebiet

Bis zur erstmaligen Zulassung von T-DXd 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 in Abstufungen, weswegen die damalige HER2-Klassifikation der Variabilität der Patient*innen mit einem negativen HER2-Status nicht gerecht wurde. Forschungsergebnisse zeigten, dass Patient*innen mit niedrigem HER2-Status eine klinisch relevante, eigenständige Population bilden, die sich bedeutend von Patient*innen mit eindeutig negativem HER2-Status unterscheidet und ebenfalls von einer anti-HER2-gerichteten Therapie profitieren können (18, 30-34). Mit T-DXd konnte anhand der Studie DESTINYBreast04 zum ersten Mal gezeigt werden, dass auch Patient*innen mit einer HER2-low-Expression deutlich von einer anti-HER2-Therapie profitieren, was zu einem Paradigmenwechsel in der Subtypenkategorisierung führte (18, 31, 35, 36). Infolgedessen erfolgte anstelle der zuvor gängigen binären Einteilung eine differenziertere Einteilung in HER2-positiv, HER2-low und HER2-negativ (37). Das gegen HER2 gerichtete T-DXd führte in der Studie DESTINY-Breast04 bei Patient*innen mit vorbehandeltem inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs zu einer signifikanten Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) (18, 31, 35, 36). Aufgrund dieser bahnbrechenden Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 hat sich T-DXd als Therapiestandard bei Patient*innen mit vorbehandeltem inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie (ChT) in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten ChT ein Rezidiv aufgetreten ist, etabliert. Empfehlungen für die Anwendung von T-DXd unter Berücksichtigung der HER2-low Klassifizierung sind in den aktuellen Leitlinien der ASCO, der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO)

und der deutschen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bereits enthalten (10, 38-40). Gemäß den jüngsten Forschungsergebnissen kann der HER2-negative Brustkrebs in drei klinisch relevante Subtypen unterschieden werden: HER2-null Brustkrebs (IHC 0), HER2-ultralow Brustkrebs (>IHC 0 und <IHC 1+) sowie HER2-low Brustkrebs (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) (siehe Unterabschnitt Testung auf HER2 und HER2-Klassifikation im AWG und Abbildung 3-1). (26, 29). Auf Grundlage der Studie DESTINY-Breast06 konnte die hohe Wirksamkeit von T-DXd auch für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs nach mindestens einer endokrinen Vortherapie anstelle der ChT bestätigt werden. Damit stellt T-DXd die erste zielgerichtete Therapie für Patient*innen mit metastasiertem HER2-low und HER2-ultralow Brustkrebs nach Ausschöpfen der ET dar, für welche bisher keine ausreichenden Therapieoptionen existierten.

Tabelle 3-4: HER2-Immunoscoreing beim Mammakarzinom

Färbeintensität: IHC-Score	Resektatbeurteilung/Biopsiebeurteilung	HER2-Status (traditionelle Klassifikation)	HER2-Status (aktualisierte Klassifikation)
0	Keine Membranfärbung	Negativ	Null
>0 und <1+	sehr schwache, kaum wahrnehmbare Membranfärbung, in ≤10 % der Tumorzellen	Negativ	Ultralow
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
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung Quellen: (26, 27, 34)			

Hormonrezeptoren als Biomarker

HR sind Bindungsstellen auf oder in Zellen, über die Signale von außen in die Zellen vermittelt werden und damit deren Wachstum beeinflussen. Wie gesunde Brustdrüsenzellen haben auch die daraus entstandenen Krebszellen häufig Rezeptoren für die weiblichen Sexualhormone 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 (20-23). Diese Patient*innen profitieren folglich zunächst von antihormonell wirksamen Medikamenten (den sogenannten ET), welche die Hormonbildung oder die Hormonwirkung und damit das Wachstum der Krebszellen unterdrücken. Sobald ET ausgeschöpft sind bzw. keine Therapieoption mehr darstellen, waren bislang systemische ChT die Therapie der Wahl.

Therapieziele

Generell hängen die Therapieziele in der Indikation Brustkrebs entscheidend vom Stadium bei Diagnosestellung 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“ (41). Eine palliativ intendierte Therapie ist Teil eines palliativmedizinisch ausgerichteten Behandlungskonzepts und sollte deshalb diese Ziele berücksichtigen (14).

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. Hierbei sind jedoch die therapiebedingten Belastungen zu berücksichtigen, da chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Sensibilitätsstörungen (Neuropathie), Fieber, Schwäche oder Abgeschlagenheit, die Patient*innen belasten und deren Lebensqualität beeinträchtigen (42).

Vor der Therapieentscheidung sollte daher eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patient*innen und möglicher therapieassoziiierter 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 (14).

Prognose

Die Prognose wird durch das UICC-Stadium bedingt und hängt zudem entscheidend vom immunhistochemischen bzw. molekulopathologischen Subtyp und den damit einhergehenden Behandlungsmöglichkeiten ab (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Beim inoperablen oder 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 (43). Die Überlebenswahrscheinlichkeit verschlechtert sich mit zunehmendem UICC-Stadium. Bei inoperablem oder metastasiertem (UICC-Stadium IV) Brustkrebs sind die Prognosen besonders ungünstig. Die relative 1-Jahres-Überlebensrate von Patient*innen im Stadium IV beträgt 73,8 %, die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt lediglich bei 28,3 bis 33 % (3, 19). Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose von Metastasen liegt bei 28 bis 34 Monaten (19, 43). Die Prognosen unterscheiden sich deutlich zwischen den unterschiedlichen molekulopathologischen Subgruppen. In der metastasierten Situation wird in Abhängigkeit des HR-Status sowie des HER2-Status behandelt.

Patient*innen mit bisher als HER2-negativ klassifiziertem Brustkrebs (HER2-null, HER2-low und HER2-ultralow) haben im Vergleich zu HER2-positiven Patient*innen eine deutlich schlechtere Überlebensprognose (44). 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, 19). Derzeit existiert für diese Patient*innen, für die keine weitere ET in Betracht kommt, lediglich ChT als Behandlungsoption. Dies weist eine starke Relevanz und einen hohen medizinischen Bedarf zur Behandlung der Patient*innen mit HER2-low und HER2-ultralow Mammakarzinom auf. Für Patient*innen im vorliegenden AWG existieren derzeit nur unzureichende Therapieoptionen, was eine deutlich schlechtere Überlebensprognose zur Folge hat. Entsprechend stellt T-DXd die erste zielgerichtete Anti-HER2 Therapie für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom mit niedrig exprimierten HER2 (HER2-low oder HER2-ultralow) nach endokriner Vorbehandlung dar.

Zusammenfassung

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom stellt eine histologisch, immun-histochemisch 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. Mit T-DXd steht ein neuer zielgerichteter Behandlungsstandard zur Verfügung, der die Prognose der HER2-low Patient*innen erheblich verbessert. Aufgrund der gezeigten Vorteile hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ist T-DXd bereits für Patient*innen mit vorbehandeltem inoperablem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs basierend auf der Studie DESTINY-Breast04 die Therapie der Wahl. Diesen Therapiestandard bestätigen die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien. Der G-BA hat T-DXd anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 einen beträchtlichen Zusatznutzen im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens attestiert (45).

Mit der Studie DESTINY-Breast06 besteht die Möglichkeit T-DXd nun auch Patient*innen mit inoperablem oder metastatiertem HR-positivem, HER2-low und HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, zur Verfügung zu stellen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Der Wortlaut des AWGs lautet „nach **mindestens** einer endokrinen Therapie“, um die in der Studie DESTINY-Breast06 eingeschlossenen Patient*innen, die aufgrund des frühen Progresses (innerhalb von sechs Monaten nach Erstlinienbehandlung mit ET und Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitoren oder innerhalb von 24 Monaten bei adjuvanter ET) bereits nach einer endokrinen Vortherapie nicht mehr für eine ET als nächste Therapielinie in Frage kommen, im Label zu inkludieren. Der Wortlaut „**mindestens**“ deckt die Studienevidenz der DESTINY-Breast06 somit zur Gänze ab und umfasst Patient*innen, die

mindestens eine, aber zum Großteil mehr als eine ET, erhalten haben und für die ausschließlich ChT als nächste Therapieoption existieren. Die Patient*innen im vorliegenden AWG kommen zum Zeitpunkt der Therapie mit T-DXd daher nicht mehr für eine ET als nächste Therapielinie in Frage. Neben der klassischen ChT stellt T-DXd in diesem Setting somit die erste HER2-gerichtete Therapie 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 tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapieoptionen unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp.

Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status. Mit T-DXd steht ein neuer zielgerichteter Behandlungsstandard zur Verfügung, der die Prognose der HER2-low Patient*innen erheblich verbessert. Bereits die Studie DESTINY-Breast04 zeigte enorme Vorteile durch T-DXd und begründet damit den Status von T-DXd als aktuellen Therapiestandard für Patient*innen mit vorbehandeltem inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs (31, 35, 36). Der G-BA hat anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 T-DXd einen beträchtlichen Zusatznutzen im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens attestiert (45).

Mit der Zulassungserweiterung basierend auf den Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast06 steht T-DXd nun auch Patient*innen mit inoperablem oder metastatiertem HR-positivem, HER2-low und HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, zur Verfügung. Darüber hinaus berücksichtigt das vorliegende AWG ebenfalls Patient*innen mit HER2-ultralow Status. T-DXd stellt die erste zielgerichtete Therapie für Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow Brustkrebs dar.

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

Die Prognosen und Therapieoptionen für die Patient*innen im AWG mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs hängen in erster Linie vom HR-Status ab. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low Brustkrebs werden in der Regel entsprechend der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der ESMO und der AGO für Patient*innen mit

HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs behandelt (14, 38, 40, 46). Das mediane Gesamtüberleben bei Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs beträgt nach dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen nur etwa 24 bis 43,3 Monate (47-52).

Im zugrundeliegenden AWG des HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinoms im metastasierten Setting werden keine spezifischen Empfehlungen hinsichtlich Therapiealgorithmus bzw. -sequenz benannt (10, 14, 33, 40, 53). Es sind die Empfehlungen für HER2-negative Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs zu berücksichtigen.

Die Behandlung von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-negativem Brustkrebs erfolgt in der Erstlinie mit einer endokrin basierten Therapie ggf. in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (12, 14, 33, 40, 54, 55). ET stellen in der Erstlinie im metastasierten Setting die präferierte Therapieoption dar, da sie mit einer geringeren Toxizität als ChT verbunden sind (10, 33, 40, 54). Sobald Patient*innen nicht mehr endokrin-sensitiv sind, gelten endokrin-basierte Therapieoptionen als ausgeschöpft. Allgemein ist bei Nicht-Ansprechen auf eine ET oder nach Ausschöpfen aller verfügbaren endokrinen Behandlungsmaßnahmen eine ChT indiziert (10, 12, 14, 38, 40). Aufgrund der besseren Verträglichkeit sollen bevorzugt Monotherapie gegenüber Kombinationschemotherapien eingesetzt werden. Die Wahl der ChT sollte patientenindividuell durch Patient*in und Arzt/Ärztin getroffen werden. Dabei sind das Nutzen-Risiko-Profil, Ansprechen auf vorherige Therapien, Krankheitslast und -fortschreiten sowie Patientenpräferenzen und Vorthherapie(n) zu berücksichtigen (14). Darüber hinaus sind bei der Wahl der geeigneten Therapie der HR-Status, Mutationsstatus, die Symptomatik und Aggressivität der Erkrankung und Begleiterkrankungen der Patient*innen zu beachten. Auch speziell für HR-positive, HER2-negative Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ist nach Ausschöpfung endokriner Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die ET eine zytostatische Therapie einzusetzen (10). Als Therapieoption werden Taxane (Paclitaxel und Nab-Paclitaxel) und Anthrazykline (liposomales Doxorubicin) sowie die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin in den Leitlinien genannt, wobei es auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Gegebenheiten keine bevorzugte Empfehlung eines bestimmten Regimes gibt (10, 12, 14, 33, 40, 54, 56).

Therapeutischer Bedarf

Für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, gibt es keine explizit zugelassenen, spezifischen, zielgerichteten Therapieoptionen. Sind ET-Optionen ausgeschöpft, stehen lediglich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Aufgrund der chemotherapieassoziierten Toxizitäten besteht daher ein therapeutischer Bedarf an einer zielgerichteten Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil (14).

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 sowie die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands oder dem Auftreten einer Progression erzielt werden. Daneben soll die Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden.

Patient*innen mit metastasiertem HER2-negativem, (inkludiert HER2-low und HER2-ultralow) Brustkrebs zeigen unter einer chemotherapeutischen Behandlung lediglich ein medianes PFS von 6,2 Monaten (in einem Patientenkollektiv mit HR-positivem sowie HR-negativem Brustkrebs) bis 7,1 Monaten (bei HR-positiven Patient*innen) (57, 58). Zudem sind auch die Tumorausprechraten ungünstig. Die objektive Ansprechraten (Objective Response Rate, ORR) bei Patient*innen im vorliegenden AWG liegt bei durchschnittlich nur 31 bis 32 % (57, 59). Diese Ansprechraten zeigt sich auch im Vergleichsarm der DESTINY-Breast06 (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). Insgesamt sind chemotherapeutische Optionen mit hohen Toxizitäten assoziiert, was die Behandlungsoptionen zusätzlich stark limitiert. Viele Nebenwirkungen dieser Therapien treten unmittelbar während der Behandlung auf und können auch als Spätfolgen nach Beendigung der ChT bestehen bleiben (14). Diese Limitation der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten bei der Therapie des HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs verdeutlichen den hohen medizinischen Bedarf nach Ausschöpfen der ET und die Relevanz von T-DXd anstelle der ChT.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Trastuzumab deruxtecan

Mit T-DXd steht ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC) als zielgerichtete Therapieoption mit einzigartigem Wirkmechanismus für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs zur Verfügung. Anhand der Studie DESTINY-Breast06 konnte erneut die überlegene klinische Wirksamkeit von T-DXd nachgewiesen werden, nachdem der G-BA dies bereits durch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation der Studie DESTINY-Breast04 attestiert hatte (45). Die Effektivität ist durch die besonderen molekularen Eigenschaften des neuartigen Wirkmechanismus im zugrundeliegenden AWG bedingt, welcher im Abschnitt 2.1.2 des Modul 2 ausführlich beschrieben ist. Neben dem hoch effektiven Angriffspunkt zur Bekämpfung der Tumorzellen durch Inhibition der Topoisomerase I ist das hohe Wirkpotenzial von T-DXd basierend auf dem so genannten Bystander-Effekt von zentraler Bedeutung, da der Payload dadurch unabhängig von der HER2-Expression sowohl in den Zellkern der Zielzelle als auch durch die gegebene Membrangängigkeit in benachbarte Tumorzellen eindringen kann. Durch die Behandlung mit T-DXd können auch Tumorzellen mit geringer HER2-Expression angegriffen werden, was gegenüber der systemischen ChT wesentlich höhere Ansprechraten und eine verlängerte Ansprechdauer zur Folge hat. Dieser Therapieansatz leistet somit einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

In der Studie DESTINY-Breast06 sind Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs eingeschlossen, bei denen ein Mammakarzinom ins metastasierte Stadium fortgeschritten ist und die für eine ET in der nächsten Therapielinie nicht in Frage kommen. Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd, nach Ausschöpfen von ET, im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl chemotherapeutischer Optionen. Im Vergleichsarm der Studie DESTINY-Breast06 standen die Optionen Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel nach ärztlicher Maßgabe zur Verfügung. Das Therapieschema in der Studie DESTINY-Breast06 spiegelt damit die Empfehlungen von AGO, AWMF und ESMO wider, da bei Vorliegen einer Nichteignung für ET Monochemotherapien indiziert sind (10, 14, 38, 40). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden. Im Rahmen der Studie DESTINY-Breast06 konnte mit T-DXd eine signifikante Verlängerung des medianen PFS von 13,2 Monaten gegenüber 8,1 Monaten mit der zVT festgestellt werden. Dieser Vorteil erstreckt sich über alle Subgruppen. Darüber hinaus erzielt T-DXd mit einer Tumoransprechrates von 61,5 % im Vergleich zu 36,7 % im Kontrollarm nahezu eine Verdopplung des Ansprechens. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von T-DXd. Auch bei der Behandlungsdauer wurden bedeutsame Vorteile für T-DXd erreicht, außerdem eine längere Aufrechterhaltung der Lebensqualität – und zwar in Verbindung mit dem therapeutisch gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil von T-DXd.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie DESTINY-Breast06 eine relevante Weiterentwicklung in der Therapie: Durch eine präzisere Differenzierung bei der Klassifizierung des HER2-Status werden auch Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs nach ausgeschöpfter ET von einer zielgerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Behandlung profitieren können. Die herausragenden Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 bedeuteten bereits einen Paradigmenwechsel für die Behandlung von Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs, die bislang in der Gruppe des HER2-negativen Brustkrebs umfasst waren. Nun konnte anhand der Studie DESTINY-Breast06 demonstriert werden, dass sich die Vorteile von T-DXd nicht ausschließlich auf vorbehandelte HER2-low-Patient*innen erstrecken, sondern T-DXd sich bereits nach Ausschöpfen endokriner Maßnahmen neben HER2-low ebenso für HER2-ultralow-Patient*innen als relevante therapeutische Intervention erweist. Dies stellt eine bedeutende Ergänzung zum Therapiestandard dar, da T-DXd die erste zielgerichtete Therapieoption für HER2-ultralow Patient*innen ist. Das zu bewertende Arzneimittel T-DXd verbessert somit den Versorgungsstandard von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs maßgeblich.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 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 die 14. Ausgabe des Berichts „Krebs in Deutschland 2019/2020“ 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 2020 vom RKI mit 30,5 % (Frauen) bzw. 0,3 % (Männer) an allen Krebsneuerkrankungen angegeben. Insgesamt wurde bei 70.550 Frauen und 740 Männern im Jahr 2020 ein Mammakarzinom neu diagnostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 315.000 (Frauen) bzw. 2.800 (Männer). Die absolute 5-Jahres Überlebensrate wird vom RKI basierend auf den Daten aus den Jahren 2019 bis 2020 auf 79 % (Frauen) bzw. 62 % (Männer) geschätzt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, in die das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung eingeht, ist mit 88 % (Frauen) und 77 % (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				
	2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	74.240	720	70.550	740
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	176,4	1,7	167,5	1,8
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	118,7	1,1	112,7	1,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	65	71	65	71
Sterbefälle	18.519	193	18.425	166
Rohe Sterberate ^a	44,0	0,5	43,7	0,4
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,3	0,3	21,8	0,2
Prävalenz und Überlebensraten				
			Frauen	Männer
5-Jahres-Prävalenz			315.000	2.800
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2019–2020) ^d			79 (77–81)	62
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2019–2020) ^d			88 (86–90)	77
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (3)				

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich mit zunehmendem Alter (Abbildung 3-2). Das mediane Erkrankungsalter beträgt für Frauen rund 65 Jahre und für Männer rund 71 Jahre (3). Brustkrebs ist somit eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Jährlich erkranken in Deutschland nur weniger als 5 Kinder oder Jugendliche im Alter zwischen 0 und 19 Jahren an Brustkrebs (4). Damit liegt ihr Anteil unter 0,01 % und wird im vorliegenden Dossier nicht gesondert betrachtet.

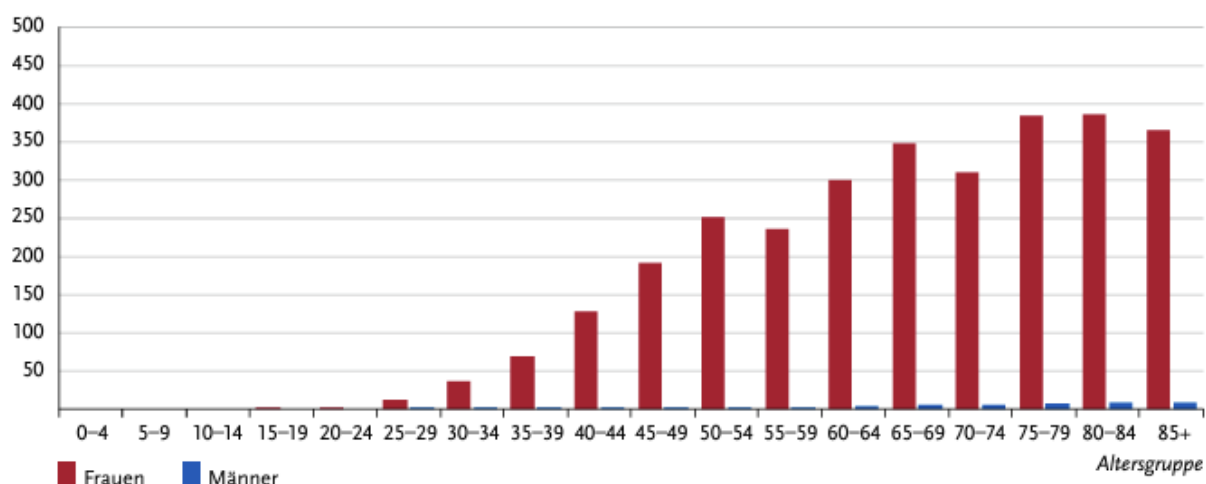


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019–2020, je 100.000

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. In den Jahren 2015 bis 2020 liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bei 7–9 % der Patientinnen mit bekanntem UICC-Stadium eine metastasierte Erkrankung entsprechend UICC-Stadium IV vor (3, 60, 61).

Tabelle 3-6: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2015–2016, 2017–2018, 2019–2020

UICC-Stadium	Prozentualer Anteil bei Erstdiagnose		
	2015–2016	2017–2018	2019–2020
I	41 %	41 %	40 %
II	39 %	40 %	41 %
III	13 %	11 %	10 %
IV	7 %	7 %	9 %
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control			
Quelle: (3, 60, 61)			

Patientinnen, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden, haben eine geringe Lebenserwartung. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im UICC-Stadium I (gemäß 7. und 8. Auflage TNM) rund 100 %, im Stadium II 94 % und im Stadium III noch 74 %. Im Stadium IV liegt es nur noch bei 33 % (Abbildung 3-3) (3).

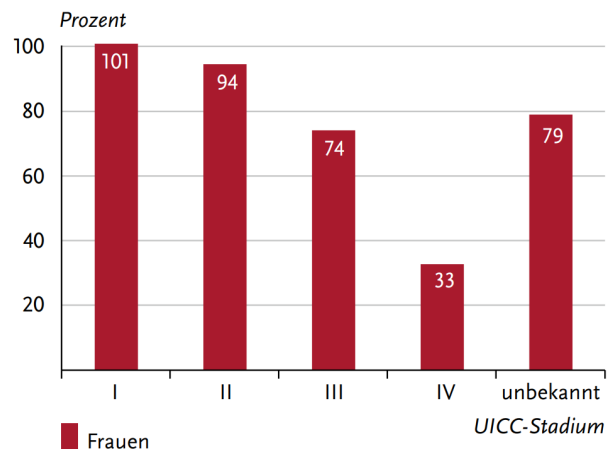


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben der Patientinnen nach UICC-Stadium (gemäß 7. und 8. Auflage TNM; Deutschland 2019–2020)

Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (3)

Insgesamt sind die Inzidenz- und die Mortalitätsraten des Mammakarzinoms in Deutschland seit dem Jahr 2009 rückläufig (3) (Abbildung 3-4). Es ist zu erwarten, dass sich dieser Trend fortsetzen wird.

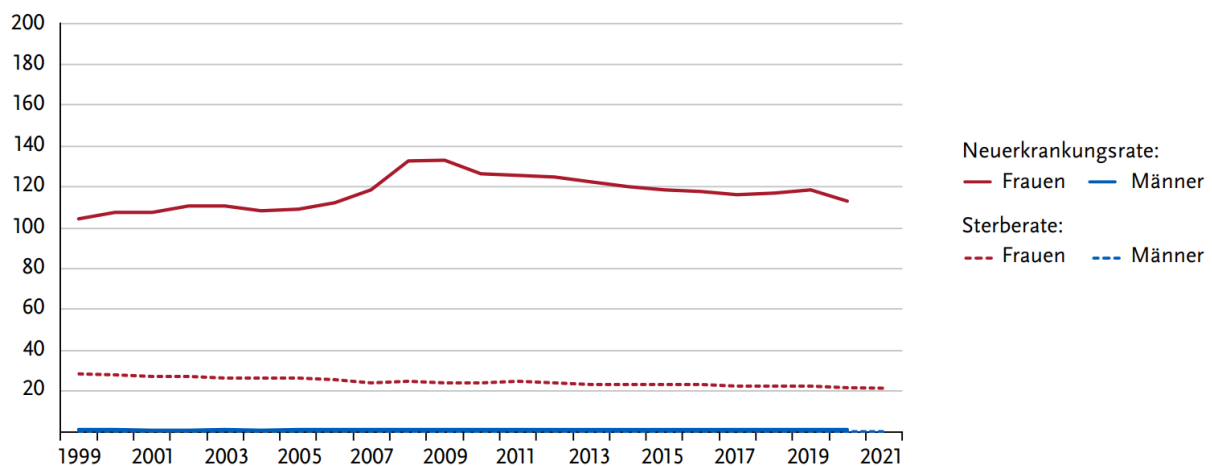


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)

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

Quelle: (3)

Um die Inzidenz des Mammakarzinoms für das Jahr 2025 abzuschätzen werden Daten des ZfKD herangezogen, die über Datenbankabfragen auf der Homepage des ZfKD öffentlich zugänglich sind (4).

Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen und rohen Raten zur Inzidenz (2008 bis 2022) und 5-Jahres-Prävalenz der letzten Jahre (2008 bis 2019) sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Zwischen 2008 und 2022 ist ein leichter Rückgang der Inzidenz von Brustkrebs bei Frauen in Deutschland zu verzeichnen, wobei es zu gelegentlichen Schwankungen kam. Auch bei den Inzidenzraten ist der übergeordnete Trend abwärtsgerichtet. Bei Männern bleibt die Brustkrebsinzidenz auf einem insgesamt sehr niedrigen Niveau und zeigt schwankende Fallzahlen. Die 5-Jahresprävalenz bei Frauen verzeichnet seit dem Jahr 2012 einen Abwärtstrend.

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2022

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2008	Frauen	77.963	186,2	294.675	704,7
	Männer	546	1,4	2.187	5,4
2009	Frauen	78.247	187,5	310.539	744,7
	Männer	616	1,5	2.276	5,7
2010	Frauen	74.885	179,8	321.021	771,0
	Männer	631	1,6	2.370	5,9
2011	Frauen	73.973	180	327.845	787,4
	Männer	600	1,5	2.466	6,1
2012	Frauen	74.011	180	331.412	805,5
	Männer	699	1,8	2.592	6,6
2013	Frauen	73.505	178,5	326.653	792,6
	Männer	726	1,8	2.798	7,1
2014	Frauen	72.920	176,6	320.802	775,6
	Männer	663	1,7	2.856	7,2
2015	Frauen	72.609	174,9	317.433	761,9
	Männer	676	1,7	2.780	6,9
2016	Frauen	72.978	174,8	313.896	750,5
	Männer	691	1,7	2.846	7,0
2017	Frauen	73.011	174,3	309.748	738,4
	Männer	694	1,7	2.783	6,8
2018	Frauen	73.651	175,4	307.716	731,7
	Männer	702	1,7	2.772	6,8

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)
2019	Frauen	74.855	177,8	305.757	725,8
	Männer	718	1,8	2.813	6,9
2020	Frauen	73.005	173,3	a	a
	Männer	759	1,8	a	a
2021	Frauen	75.581	179,3	a	a
	Männer	748	1,8	a	a
2022	Frauen	74.512	175,4	a	a
	Männer	694	1,7	a	a
a: Es sind keine Daten zur 5-Jahresprävalenz für die Jahre 2020-2022 verfügbar. ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (4)					

Basierend auf den Angaben zur Inzidenz aus den Datenbankabfragen beim ZfKD lassen sich die Fallzahlen fortschreiben, um die Inzidenz des Mammakarzinoms im Jahr 2025 zu ermitteln. Auf dieser aktuellen Inzidenz basiert die im nachfolgenden Abschnitt dargestellte Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 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 Fallzahl der Inzidenz zu bestimmen, werden die zuletzt verfügbaren Werte aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2022 als Endwert zugrunde gelegt (74.512 Frauen und 694 Männer). Als Startwert wird jeweils der letzte verfügbare Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD, d.h. aus dem Jahr 2021, zugrunde gelegt (75.581 Frauen und 748 Männer) (4). Für den Zeitraum 2021 bis 2022 ergibt sich hieraus eine CAGR für Frauen von -1,41 % und für Männer eine CAGR von -7,22 %. Anhand dieser Wachstumsraten lassen sich die geschlechtsspezifischen, inzidenten Fallzahlen für die Jahre ab 2023 extrapolieren und bis 2025 fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Inzidenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR jeweils auf den Vorjahreswert angewendet. Die berechnete CAGR spiegelt den leichten Abwärtstrend der Inzidenz wider.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Mammakarzinomen (ICD-10 C50) in Deutschland für die Jahre 2023 bis 2025

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) ^a		
	Frauen	Männer	Gesamtpopulation
2023	73.462	644	74.106
2024	72.427	598	73.025
2025	71.406	555	71.961

a: Die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für Frauen beruht auf einer CAGR von -1,41 % und für Männer -7,22 %. Die Berechnung der Gesamtpopulation erfolgt durch Addition der geschlechtsspezifischen Inzidenzen. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.
CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Quellen: Eigene Berechnungen (62), basierend auf (4)

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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Trastuzumab deruxtecan	1.836–7.056	1.613–6.201

a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich mit aufgerundeten Werten gerechnet.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: (63 [S. 10])

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Enhertu® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (1 [S. 1]).

Um eine möglichst robuste, der Versorgungsrealität entsprechende Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation zu erreichen, erfolgt die Ableitung dieser auf zwei Wegen in mehreren Schritten. Zum einen im Ansatz A unter Nutzung von epidemiologischen Daten des ZfKD/RKI und Angaben aus Leitlinien sowie der Primär- und Sekundärliteratur. Und zum anderen aufgrund der sich in Ansatz A ergebenden Unsicherheiten, in Ansatz B anhand einer Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Kombination mit Primär- und Sekundärliteratur. Aus der Perspektive von Daiichi Sankyo bietet die Ableitung basierend auf den Daten der GKV-Versicherten eine präzisere und realitätsnähere Darstellung der tatsächlichen Gegebenheiten. Zudem wird durch die Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population das Risiko einer Verzerrung durch Selektionsbias effektiv minimiert. Die abschließende Herleitung der Zielpopulation erfolgt anhand der GKV-Routinedatenanalyse (64 [S. 1]).

Herleitung Patientenpopulation Ansatz A

Die Kalkulation der Anzahl Patient*innen im AWG von T-DXd im Ansatz A unter Nutzung von epidemiologischen Daten des ZfKD/RKI und Angaben aus Leitlinien sowie der Primär- und Sekundärliteratur erfolgte schrittweise. Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden im Folgenden erläutert und sind in Abbildung 3-5 dargestellt.



Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz A

Abkürzungen: BRCA: BRest CAncer; 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 2025 wird die basierend auf der CAGR extrapolierte Inzidenz der Patient*innen mit einem Mammakarzinom gemäß ICD-10 C50 herangezogen. Die Extrapolation beruht auf den Inzidenzen der Jahre 2021 und 2022, die zur Berechnung der CAGR verwendet werden (siehe auch Abschnitt 3.2.3) (4 [S. 1]).

Die Berechnungen zur Extrapolation der Inzidenz basierend auf einer CAGR von -1,41 % für Frauen und -7,22 % für Männer ergeben für das Jahr 2025 eine Inzidenz von 71.961 Patient*innen. Diese Zahl bildet den Ausgangswert für die weiteren Berechnungen. Da

Patient*innen unter 18 Jahre nicht ins vorliegende AWG fallen, ist hier von einer leichten Überschätzung auszugehen. Die Vorgehensweise zur Vorausberechnung der Inzidenz entspricht dem akzeptierten Vorgehen in vorherigen Verfahren zu T-DXd (Vorgangsnummern 2023-02-01-D-905 und 2022-08-01-D-836) (45 [S. 14], 65 [S. 43], 66 [S. 32], 67 [S. 12]).

Schritt 2: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom (ICD-10 C50)

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 inoperabel ist, berücksichtigt.

Für eine Therapie des metastasierten Tumorstadiums kommen Patient*innen in Frage, 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 IIC 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.

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

Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose kann den Berichten des RKI von 2015/2016, 2017/2018 und 2019/2020 entnommen werden (3 [S. 80], 60 [S. 80], 61 [S. 88]). 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. Den drei aktuellsten RKI-Berichten zufolge wurden 7 bis 9 % der Fälle bei Erstdiagnose im UICC-Stadium IV verzeichnet (3 [S. 80], 60 [S. 80], 61 [S. 88]). 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 71.961 Patient*innen mit einem Mammakarzinom ergibt sich bei einem Anteil von 7 bis 9 % für das UICC-Stadium IV **eine Anzahl von 5.038 bis 6.477 Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose.**

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

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen mit einem Mammakarzinom, die im Jahr 2025 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 2025 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 basierend auf den Angaben des RKI beträgt 2015 bis 2020 7 bis 9 % (3 [S. 80], 60 [S. 80], 61 [S. 88]); somit beträgt der Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III rechnerisch 91 bis 93 %. Wird dieser Anteil mit der Inzidenz von 71.961 Patient*innen im Diagnosejahr 2025 multipliziert, ergibt sich eine Anzahl von 65.485 bis 66.924 Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III im Jahr 2025 (Tabelle 3-10). 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 Diagnosejahr 2025

Diagnosejahr	Inzidenz (Fallzahl) gesamt ^a	Anzahl Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III ^a
2025 ^b	71.961	65.485–66.924
a: Die Berechnungen beruhen auf aufgerundeten Werten. b: Die Inzidenz für das Jahr 2025 wurde mittels CAGR vorausgerechnet. Als Grundlage dafür wurden die vom ZfKD veröffentlichten Inzidenzen von 2021 und 2022 verwendet. CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; UICC: Union for International Cancer Control; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: (62 [S. 3]) basierend auf (3 [S. 80], 60 [S. 80], 61 [S. 88])		

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 (19 [S. 12]). 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 ins 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 (14 [S. 294]).

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. UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (19 [S. 12])				

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 2025 in das UICC-Stadium IV übergehen.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I bis III in das UICC-Stadium IV übergehen

Diagnosejahr	Zeit bis zur Progression in Jahren	Kumulative Inzidenz für Progression zu UICC-Stadium IV	Anzahl Patient*innen, die aus UICC-Stadium I bis III zu UICC-Stadium IV übergehen ^{a,b}
2025	10	16,6 %	10.871–11.110
a: Die Berechnungen beruhen auf aufgerundeten Werten. b: Die Anzahl der Patient*innen, die aus UICC-Stadium I bis III in UICC-Stadium IV übergehen, ergibt sich aus der Anzahl der Patient*innen im Stadium I bis III multipliziert mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zu UICC-Stadium IV. UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (62 [S. 4]) basierend auf (19 [S. 12])			

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 bis III im Jahr 2025 (65.485 bis 66.924 Patient*innen) mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zum Stadium IV (16,6 %) multipliziert. **Daraus ergibt sich eine Anzahl von 10.871 bis 11.110 Patient*innen in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose, die im Jahr 2025 ins UICC-Stadium IV übergehen** (Tabelle 3-12).

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

Zur Berechnung der Anzahl an Patient*innen im Stadium IIIC werden zunächst erneut die für das Jahr 2025 geschätzten 65.485 bis 66.924 Patient*innen mit Neudiagnose in den Stadien I bis III herangezogen. Eine Veröffentlichung des Hessischen Krebsregisters ergibt, dass 1,93 % der Neudiatosen in den UICC-Stadien I bis III auf das Substadium IIIC entfallen (68 [S. 68]). Demnach wird geschätzt, dass jährlich etwa 1,93 % der 65.485 bis 66.924 Patient*innen mit Neudiagnose in UICC-Stadien I bis III eine Erstdiagnose im Stadium IIIC erhalten. Dies ergibt **1.264 bis 1.292 Patient*innen mit Erstdiagnose 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 bei Diagnose, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden*

Die Anzahl der Patient*innen mit einem Mammakarzinom in den UICC-Stadien I bis III, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden, wird analog zu der unter Schritt 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) (19 [S. 12]). Anhand der kumulativen Inzidenzen für die Lokalrezidive sowie Lymphknotenrezidive lässt sich abschätzen, wie viele Patient*innen aus den letzten zehn Jahren im Jahr 2025 ein Lokalrezidiv oder ein Lymphknotenrezidiv erleiden. Hierfür werden zunächst die kumulativen Inzidenzen der einzelnen Jahre für Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive addiert. Demnach beträgt die kumulative Inzidenz für ein lokoregionäres Rezidiv innerhalb von zehn Jahren 11,4 % (Tabelle 3-11). Bezogen auf die Anzahl der Patient*innen im Jahr 2025 in den UICC-Stadien I bis III ergibt dies eine Anzahl von 7.466 bis 7.630 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 2025 ein lokoregionäres Rezidiv erleiden

Diagnosejahr	Zeit bis zur Progression in Jahren	Kumulative Inzidenz für lokoregionäres Rezidiv	Anzahl Patient*innen aus UICC-Stadium I bis III mit lokoregionärem Rezidiv ^{a,b}
2025	10	11,4 %	7.466–7.630
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. UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (62 [S. 4]) basierend auf (19 [S. 12])			

Der Großteil der lokoregionären Rezidive ist resezierbar. Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche 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 vier Patientinnen die Rezidive als inoperabel eingestuft wurden (69 [S. 846]). 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 von 209 Patient*innen war das Rezidiv inoperabel, woraus sich ein Anteil von 5,74 % ergibt (70 [S. 86]). 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 **180 bis 438 Patient*innen mit Mammakarzinom in den UICC-Stadien I bis III bei Diagnose, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden.**

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 ins 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 17.353 bis 19.317 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 überschätzt. Die in diesem Schritt beschriebene Vorgehensweise wurde seitens des G-BA bereits mehrfach akzeptiert (45 [S. 14], 65 [S. 47], 66 [S. 39], 67 [S. 12]).

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

Das AWG umfasst Patient*innen, die einen dokumentierten HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH–) oder HER2-ultralow Tumorstatus (IHC 0 mit Membranfärbung [IHC >0<1+]) aufweisen. Somit sind Patient*innen mit einem positiven HER2 Status ausgeschlossen und im Umkehrschluss nur Patient*innen mit HER2-negativem Status eingeschlossen. Zur Bestimmung des Anteils HER2-negativer Fälle werden aktuelle und für den deutschen Versorgungskontext relevante Auswertungen aus deutschen und einem österreichischen Register zu metastasiertem Brustkrebs herangezogen.

Die Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie (AGMT) erfasst im österreichischen metastasierter Brustkrebs (Metastatic Breast Cancer, MBC)-Register 1.729 Patient*innen mit bekanntem HER2-Status. Von diesen wiesen 79,70 % laut einer Veröffentlichung von Gampenrieder et al. (2021) einen negativen oder geringen HER2-Status auf (20 [S. 3]). Eine Auswertung des deutschen Prospective Academic Translational Research Network (PRAEGNANT)-Registers von Hartkopf et al. aus dem Jahr 2018 mit 1.401 Patient*innen ergab einen HER2-negativen Anteil von 77,52 % bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Brustkrebs (23 [S. 46]). Einer Analyse von 510 im TRM registrierten Patient*innen mit Neudiagnose im UICC-Stadium IV aus dem Jahr 2016 zufolge hatten 72,16 % ein HER2-negatives Mammakarzinom (25 [S. 1]). Nach Fietz et al. (2017) ergibt sich für die im Tumorregister Mammakarzinom (TMK) registrierten Patient*innen, die palliativ behandelt wurden, ein HER2-negativer Anteil von 68,24 % (entspricht 952 von 1395 Patient*innen) (22 [S. 123]). Aus diesen Angaben wird eine Spanne gebildet. Demnach liegt der HER2-negative Anteil bei Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs zwischen 68,24 und 79,70 %.

Angewandt auf die in Schritt 2 berechnete **Anzahl an Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom** ergibt dies eine **Anzahl von 11.842 bis 15.396 Patient*innen mit HER2-negativem Status**. Die Zielpopulation der Patient*innen mit einem HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs ist eine Teilpopulation dieser Patient*innen (vgl. Abschnitt 3.2.1). Die in diesem Schritt beschriebene Vorgehensweise wurde seitens des G-BA bereits im vorangegangenen Verfahren zu T-DXd akzeptiert (45 [S. 14], 65 [S. 48]).

Schritt 4: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom

Zur Berechnung der Anzahl von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs wird der Anteil der HR-positiven Patient*innen an den HER2-negativen Mammakarzinom Patient*innen ermittelt. Hierzu werden Analysen zu Anteilen der HR-positiven Patient*innen aus dem deutschen PRAEGNANT-Register, dem TRM, dem TMK sowie einem österreichischen Register herangezogen. Im österreichischen 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 wiesen einen HR-positiven Status auf. Dies ergibt einen Anteil von 76,78 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen) (20 [S. 6]). Die Auswertung der 368 im TRM registrierten Patient*innen mit einem HER2-negativen, primär metastasierenden Mammakarzinom zeigt 318 Luminal A- und B-like Patient*innen. Demnach ergibt sich ein Anteil von 86,41 % Patient*innen mit HR-positivem Status (25 [S. 1]). Eine Analyse von Fietz et al. (2017) basierend auf den Daten des TMK mit 1.395 palliativ behandelten Patient*innen berichtet, dass 754 der 952 Patient*innen (entspricht gerundet auf zwei Nachkommastellen 79,20 %) mit negativem HER2-Status einen HR-positiven Status hatten (22 [S. 123]). 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 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen) (23 [S. 47]).

Aus diesen Ergebnissen wird erneut eine Spanne gebildet. Demnach haben 76,78 bis 88,21 % der Patient*innen mit einem negativem HER2-Status einen positiven HR-Status. Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl von 11.842 bis 15.396 Patient*innen mit negativem HER2-Status ergibt dies **9.093 bis 13.581 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs**. Die in diesem Schritt beschriebene Vorgehensweise wurde seitens des G-BA bereits im vorangegangenen Verfahren zu T-DXd akzeptiert (45 [S. 14], 65 [S. 49]).

Schritt 5: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen

Im nächsten Schritt erfolgt ein Abzug des Anteils an Patient*innen mit HER2-negativem und HR-positivem Mammakarzinom, die von einer BRCA1/2-Mutation betroffen sind. Dies basiert auf der Annahme, dass für Patient*innen mit genomischer BRCA1/2-Mutation, für die eine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt, eine Behandlung mit T-DXd nicht angezeigt ist.

In einer Analyse des PRAEGNANT-Registers mit 1.461 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom wiesen 64 Patient*innen eine BRCA1/2-Mutation auf, was einem Anteil von 4,38 % (gerundet auf zwei Nachkommastellen) entspricht (71 [S. 1623]). Folglich beträgt der Anteil an Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation 95,62 %. Aus der zuvor in Schritt 4 berechneten Spanne von 9.093 bis 13.581 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs resultiert eine Anzahl von **8.695 bis 12.987 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation**. Die in diesem Schritt detaillierte Vorgehensweise wurde seitens des G-BA bereits akzeptiert (72 [S. 21], 73 [S. 12]).

Schritt 6: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen***Schritt 6a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation***

Im nächsten Berechnungsschritt erfolgt die Ermittlung des Anteils an Patient*innen mit HER2-low Status (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH–) innerhalb der zuvor ermittelten Zahl der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Status, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen. Es sind keine deutschlandweiten Daten zur Verteilung des HER2-low Status für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs verfügbar. Daher 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 (HER2-low) aufweisen. Daraus ergibt sich bei HR-positivem metastasiertem Brustkrebs ein HER2-low Anteil von 47,64 % (20 [S. 5]).

Eine Auswertung des TRM nach IHC-Status der registrierten 64.665 Brustkrebsfälle zeigt einen mit den Angaben des AGMT-MBC-Registers vergleichbaren Anteil. Demnach haben 56,95 % der Patient*innen mit HR-positivem Brustkrebs und einem IHC-Wert von <3, einen IHC-Wert von 1+ oder 2+, und somit einen HER2-low Status (74 [S. 1]). Da Patient*innen mit einem IHC2+ Wert jedoch teilweise durch einen positiven ISH-Test als HER2-positiv kategorisiert werden könnten, stellt dieser Wert eine 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 HER2-low Expression auf.

Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation ergibt sich eine Spanne von **4.143 bis 7.397 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation**. Die in diesem Schritt beschriebene Vorgehensweise wurde seitens des G-BA bereits im vorangegangenen Dossier zu T-DXd akzeptiert (45 [S. 14], 65 [S. 49]).

Schritt 6b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, ohne BRCA1/2-Mutation

Im nächsten Berechnungsschritt erfolgt die Ermittlung des Anteils an Patient*innen mit HER2-ultralow Status (IHC 0 mit Membranfärbung [IHC >0<1+]) innerhalb der zuvor ermittelten Zahl der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Status ohne BRCA1/2-Mutation.

Es sind keine deutschlandweiten Daten zum Anteil von Patient*innen mit HER2-ultralow Status mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem Brustkrebs verfügbar. Auch das in anderen Berechnungsschritten verwendete österreichische Register der AGMT berichtet keine Anteile für Patient*innen mit einem HER2-ultralow Status. Deshalb werden zur Berechnung

der Anzahl von Patient*innen mit einem HER2-ultralow inoperablem oder metastasierten HR-positivem Brustkrebs Anteile aus einer europäischen und einer internationalen Studie herangezogen. Eine Analyse von Viale et al. von 789 Patient*innen mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs berichtet in einer explorativen Analyse den Anteil von Patient*innen mit HER2-ultralow Expression (75 [S. 3]). Unter den 554 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs aus unterschiedlichen Ländern wiesen 63 Patient*innen einen HER2-ultralow-Status auf, was einem Anteil von 11,37 % entspricht (gerundet auf zwei Nachkommastellen). In der Analyse einer Subgruppe von 85 Patient*innen aus Deutschland wiesen 8 Patient*innen einen HER2-ultralow Status auf, was einem Anteil von 9,41 % entspricht (76 [S. 1]). In einer Studie von Mathiot et al. (2024) am Institut de Cancérologie de l'Ouest in Frankreich, die mit 320 Patient*innen mit metastasiertem, HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom durchgeführt wurde, wiesen 50 Patient*innen einen HER2-ultralow Status auf. Dies entspricht einem Anteil von 15,63 % (77, [S. 1]).

Aus diesen Angaben wird erneut eine Spanne gebildet. Demnach beträgt der Anteil der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Status, die einen HER2-ultralow Status aufweisen 9,41 bis 15,63 %. Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ohne BRCA1/2 Mutation ergibt sich eine Spanne von **819 bis 2.030 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation.**

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen in Schritt 6 werden die Ergebnisse der Teilschritte 6a und 6b aufsummiert. Insgesamt ergeben sich damit **4.962 bis 9.427 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen.**

Schritt 7: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen

Die Patient*innen in der Zielpopulation haben gemäß AWG mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass T-DXd ausschließlich für Patient*innen in Betracht kommt, die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen und für die daher eine chemotherapeutische Behandlung angezeigt ist. Gemäß den aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen erhalten Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem Brustkrebs in der Erstlinie eine ET, gegebenenfalls in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor. Bei entsprechender Eignung werden ET auch in weiteren Linien fortgesetzt. Sobald die Patient*innen nicht mehr endokrin-sensitiv sind oder der/die Patient*in nicht mehr auf eine ET anspricht, gelten endokrine Behandlungsmaßnahmen als ausgeschöpft. In der Folge sollte eine Umstellung auf eine zytostatische Therapie erfolgen (10 [S. 664], 14 [S. 218], 33 [S. 18], 39 [S. 1451], 40 [S. 1479]). Infolgedessen ist für die

Herleitung der Zielpopulation der Anteil der Patient*innen zu ermitteln, die eine ET in der ersten Linie und eine ChT in der zweiten oder dritten Therapielinie erhalten. Eine Studie von Engler et. al (2022) mit Daten des PRAEGNANT Registers zeigt, dass sich im letzten Jahrzehnt die eingesetzten Therapien insbesondere in der ersten Linie stark verändert haben. Dies ist primär getrieben durch die Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren (78 [S. 1059]). Zur Sicherstellung der Aktualität wurde daher jeweils ausschließlich der letzte verfügbare Wert aus den referenzierten Publikationen herangezogen, auch wenn Ergebnisse für mehrere Jahre berichtet werden.

Ausgangspunkt für Schritt 7 ist der Anteil der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, der als Erstlinientherapie eine ET erhält. In einer Analyse von Hartkopf et al. (2024) wurden Daten aus dem PRAEGNANT-Register von 2.705 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit Erstlinientherapie untersucht. Von diesen erhielten 72,09 % eine endokrin-basierte Therapie (79 [Tab. 2]). Auch Schneeweiß et al. (2020) nutzten das PRAEGNANT-Register und stellten in einer Analyse von 840 HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebspatient*innen im fortgeschrittenen Stadium fest, dass 74,64 % eine endokrin-basierte Therapie in Erstlinie erhielten (80 [Abb. 1]). In einer weiteren Untersuchung desselben Registers zeigten Engler et al. (2022), dass 83,28 % der 1.908 Patient*innen mit fortgeschrittenem metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eine endokrin-basierte Erstlinientherapie erhielten (78 [Abb. 2]). Zusätzlich analysierten Thill et al. (2020) Daten von 2.566 Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs und berichteten, dass nach Zulassung von CDK4/6-Inhibitoren 84,67 % der 737 HER2-negativen, HR-positiven Patient*innen eine endokrin-basierte Erstlinientherapie erhielten (81 [Tab. 2]). Untersuchungen von Daten aus dem OPAL-Register bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zeigen einen etwas höheren Anteil: Laut Welt et al. (2020) erhielten 88 % von 158 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eine endokrin-basierte Therapie in der Erstlinie (82 [Abb. 1]). Ein vergleichbar hoher Anteil wurde in einer Auswertung von HR-positiven, HER2-negativen Patient*innen des OPAL Registers festgestellt, welche durch iOMEDICO durchgeführt wurde und Daiichi Sankyo vorliegt. Hier ist der Anteil der endokrin-basierten Therapie in der Erstlinie unter den insgesamt 201 Patienten, die im Jahr 2021 behandelt wurden, mit 92,54 % ausgewiesen (83 [S. 4]). Zusammengefasst zeigt sich für die endokrin-basierte Behandlung in der ersten Therapielinie eine Spanne von 72,09 bis 92,54 %. Angewandt auf die in Schritt 6 ermittelte Anzahl von 4.962 bis 9.427 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation, ergeben sich **3.578 bis 8.724 Patient*innen, die eine endokrin-basierte Therapie in der Erstlinienbehandlung erhalten.**

*Schritt 7a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als zweite Therapielinie nicht in Frage kommen*

Schritt 7a zielt darauf ab, den Anteil an der Zielpopulation zu ermitteln, der nach einer endokrinen Erstlinientherapie nicht für eine ET als zweite Therapielinie in Frage kommt und daher eine ChT erhält. Hierfür wird zunächst der Anteil der Patient*innen ermittelt, der eine Zweitlinientherapie erhält. Anschließend wird berechnet, wie hoch der Anteil an ChT in dieser Linie ist. Einer Auswertung des TMK von Fietz et. al (2017) zufolge erhielten 67 % von 754 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die in der Erstlinie palliativ behandelt wurden, eine weitere systemische Therapie in der zweiten Linie. Zusätzlich waren in der zweiten Linie etwa 22 % der Patient*innen nicht mehr nachverfolgbar oder galten als potenzielle Patient*innen. 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. Somit ergibt sich aus dieser Studie eine Spanne von 67 bis etwa 89 % für Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs die nach einer Erstlinientherapie eine weitere Behandlung in der zweiten Linie erhalten. Die Zahlen zu den Anteilen der Therapielinien wurden computergestützt aus der Publikation ausgelesen (22 [Abb. 6]). Laut der im vorherigen Absatz bereits angeführten Analyse von Hartkopf et al. (2024) erhielten 81,59 % der HR-positiven, HER2-negativen Patient*innen eine medikamentöse Therapie in der Zweitlinie (79 [Abb. 4]). Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von 67 bis 89 % der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen. Angewandt auf die zuvor ermittelte Anzahl von 3.578 bis 8.724 Patient*innen, die in der ersten Therapielinie eine ET erhielten, ergibt sich eine Spanne von **2.398 bis 7.765 Patient*innen, die eine Behandlung in der zweiten Therapielinie erhalten.**

Um den Anteil der Patient*innen zu ermitteln, die nach einer ET in der ersten Linie eine ChT in der zweiten Linie erhalten, werden bereits aufgeführte Datenquellen herangezogen, die sich der Register PRAEGNANT und OPAL bedienen. Laut Hartkopf et al. (2024) liegt der Anteil der Patient*innen mit ChT in zweiter Linie bei 34,26 %, während in der Analyse von Schneeweiß et al. (2020) ein Anteil von 37,54 % festgestellt wurde (79 [Tab. 2], 80 [Abb. 1]). Basierend auf Daten aus der von iOMEDICO durchgeführten Auswertung des OPAL-Registers wird ein Anteil von 48,28 % berichtet (83 [S. 5]). Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 34,26 bis 48,28 % für die Behandlung mit ChT in der zweiten Therapielinie. Bezogen auf die ermittelte Anzahl von 2.398 bis 7.765 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom in Zweitlinientherapie lässt sich mit dem Anteil von 34,26 bis 48,28 % eine Anzahl von **822 bis 3.749 Patient*innen ableiten, die eine ET als Erstlinientherapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als zweite Therapielinie nicht in Frage kommen.**

*Schritt 7b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als dritte Therapielinie nicht in Frage kommen*

Um auch die Patient*innen zu berücksichtigen, die mehr als eine ET erhalten, wird in Schritt 7b der Teil der Zielpopulation ermittelt, der erst in dritter Therapielinie nicht mehr für eine ET in Frage kommt. In Analogie zu Schritt 7a wird zunächst der Anteil der Erstlinienpatient*innen ermittelt, die später eine Drittlinientherapie erhalten. Im Anschluss wird der Anteil bestimmt, der eine ChT in dieser Linie erhält. Gemäß der bereits angeführten TMK-Auswertung von Fietz et. al (2017) erhielten 53 % der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Erstlinienbehandlung eine Therapie in der dritten Linie. Zusätzlich waren etwa 23 % der Patient*innen in dieser Linie nicht mehr nachverfolgbar oder galten als potenzielle Patient*innen. Aus dieser Studie ergibt sich somit eine Spanne von 53 bis etwa 76 % (22 [Abb. 6]) der Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Behandlung in der dritten Linie erhalten. Laut der Analyse von Hartkopf et al. (2024) im PRAEGNANT-Register erhielten 67,89 % der HR-positiven, HER2-negativen Patient*innen eine medikamentöse Therapie in der Drittlinie (79 [Abb. 4]). Insgesamt ergibt sich ein Anteil von 53 bis 76 % für eine Therapie in der dritten Linie. Angewandt auf die im Zwischenschritt ermittelte Anzahl von 3.578 bis 8.724 HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs, die in der metastasierten Situation eine ET erhielten, ergibt sich eine Spanne von **1.897 bis 6.631 Patient*innen, die eine Behandlung in dritter Linie erhalten**. Darauf basierend wird der Anteil der Drittlinienpatient*innen ermittelt, die eine ChT erhalten. Auswertungen von Patient*innen des PRAEGNANT-Registers berichten in Bezug auf die Höhe der ChT-Anteile miteinander vergleichbare Ergebnisse: Die Analyse von Hartkopf et al. (2024) ergibt einen Anteil von 47,64 %, während Schneeweiß et al. (2020) einen Wert von 51,94 % ermitteln (79 [Tab. 2], 80 [Abb. 1]). Demgegenüber ergibt sich aus der von iOMEDICO durchgeführten Auswertung des OPAL-Registers ein höherer Anteil von 87,50 % (83 [S. 6]). Die Spanne der ermittelten Anteile liegt zusammenfassend bei 47,64 bis 87,50 %. Bezogen auf die Anzahl von 1.897 bis 6.631 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom in Drittlinientherapie lässt sich bei einem Anteil von 47,64 bis 87,50 % eine Anzahl von **904 bis 5.803 Patient*innen ableiten, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als dritte Therapielinie nicht in Frage kommen**.

Schritt 7b basiert auf der zu Beginn von Schritt 7 berechneten Anzahl der Patient*innen, die in der inoperablen oder metastasierten Situation als Erstlinientherapie eine ET erhalten. Die Art der Therapie in der Zweitlinie wurde bei der Betrachtung der Drittlinientherapie nicht berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass Patient*innen in die Berechnung einfließen, die bereits in der zweiten Therapielinie nicht mehr für eine ET geeignet waren und dementsprechend schon in der zweiten Linie eine ChT erhalten haben. In der Konsequenz stellt die Berechnung dieses Teilschritts eine Vereinfachung der Realität und Überschätzung der Zielpopulation dar.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden die Ergebnisse der Teilschritte 7a und 7b addiert. Die so ermittelte Gesamtzahl der **Patient*innen, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, liegt zwischen 1.726 und 9.552.**

Schritt 8: Patient*innen in der GKV mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen

Für die Berechnung der Anzahl der Patient*innen in der GKV wird von einem Anteil von 87,89 % GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation ausgegangen (siehe Tabelle 3-14). Zur Ermittlung dieses Anteils wurden die Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten (Stichtag 01.02.2025; 84 [S. 13]) sowie die Daten des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland (Stichtag 30.09.2024; 85 [S. 1]) herangezogen.

Tabelle 3-14: Anzahl der Versicherten in der GKV und der Einwohner*innen in Deutschland

	Insgesamt
Bevölkerung ^a	84.746.132
GKV-Versicherte ^b	74.486.048
Anteil GKV-Versicherte an der Gesamtbevölkerung	87,89 %
a: In Deutschland zum 30.09.2024, Stand 20.12.2024 b: In Deutschland zum 01.02.2025, Stand 04.03.2025 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (62 [S. 10]) basierend auf (84 [S. 13], 85 [S. 1])	

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen in Schritt 8 wird die in Schritt 7 berechnete Anzahl von 1.726 bis 9.552 Patient*innen herangezogen und davon der Anteil der Versicherten in der GKV bestimmt. Insgesamt ergeben sich bei einem **GKV-Anteil von 87,89 % 1.517 bis 8.396** Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

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 – Ansatz A

Schritt	Anzahl Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50)	71.961		(4)
Schritt 2: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom (ICD-10 C50) (Summe der Schritte 2a-d)	17.353	19.317	(3, 19, 60, 61, 68-70)
Schritt 2a: Patient*innen mit Mammakarzinom im UICC-Stadium IV bei Diagnose	5.038	6.477	(3, 60, 61)
Schritt 2b: Patient*innen mit Mammakarzinom, mit UICC-Stadien I bis III, die ins Stadium IV progredieren	10.871	11.110	(3, 19, 60, 61)
Schritt 2c: Patient*innen mit Mammakarzinom im UICC-Stadium IIIC bei Diagnose	1.264	1.292	(3, 60, 61, 68)
Schritt 2d: Patient*innen mit Mammakarzinom mit UICC-Stadien I bis III, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden	180	438	(19, 69, 70)
Schritt 3: Patient*innen mit HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom	11.842	15.396	(20, 22-25)
Schritt 4: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom	9.093	13.581	(20, 22, 23, 25)
Schritt 5: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen	8.695	12.987	(71)
Schritt 6: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation ausweisen	4.962	9.427	(20, 74, 75, 77)
Schritt 6a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, ohne BRCA1/2-Mutation	4.143	7.397	(20, 74)
Schritt 6b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, ohne BRCA1/2-Mutation	819	2.030	(75, 77)

Schritt	Anzahl Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 7: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	1.726	9.552	(22, 78-83)
Schritt 7a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als zweite Therapielinie nicht in Frage kommen	822	3.749	(79, 80, 83)
Schritt 7b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als dritte Therapielinie nicht in Frage kommen	904	5.803	(79, 80, 83)
Schritt 8: Patient*innen in der GKV mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	1.517	8.396	(84, 85)
BRCA: BRest Cancer; 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			

Herleitung Patientenpopulation Ansatz B

Um mögliche Unsicherheiten bezüglich der Größe der Zielpopulation zu adressieren, wird eine zweite Herleitung unter Nutzung einer GKV-Routinedatenanalyse im nachfolgend beschriebenen Ansatz B vorgelegt. Die retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten erfolgte auf Basis der anonymisierten Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig (GFL). Zum Zeitpunkt der Abfrage enthielt die Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) Abrechnungsdaten von ca. 4,1 Millionen Versicherten (ca. 5 % aller GKV-Versicherten) aus den Jahren 2013 bis 2022 (64 [S. 5]).

Die Herleitung der Zielpopulation im AWG von T-DXd erfolgte schrittweise. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden erläutert und sind in Abbildung 3-6 dargestellt.



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

Abkürzungen: BRCA: BREast CAncer; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

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

In die Analyse wurden erwachsene GKV-Versicherte mit einer Brustkrebsdiagnose in den Jahren 2014 bis 2022 eingeschlossen. Um eine adäquate Abbildung der Inzidenz zu ermöglichen, wurden Daten aller Versicherten im gesamten Zeitraum verwendet. Zur Berücksichtigung jährlicher Schwankungen und um eine valide Schätzung der aktuellen Jahre zu erhalten, wurde der Mittelwert aus den letzten fünf verfügbaren Jahren (2018–2022) verwendet. Zur Vereinfachung wird davon ausgegangen, dass der Durchschnitt der Jahre 2018 bis 2022 auch für die darauffolgenden Jahre 2023 bis 2025 anwendbar ist.

Zur Ermittlung der GKV-Versicherten mit einer Brustkrebsdiagnose wurden Daten solcher Versicherter selektiert, für welche die ICD-10-Diagnoseziffer C50 als stationäre Hauptdiagnose oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen oder zwei stationäre Nebendiagnosen in mindestens zwei Quartalen innerhalb von 365 Tagen im Datensatz dokumentiert wurden (M2Q-Kriterium) (64 [S. 10]). **Hierbei ergaben sich im Mittel pro Jahr 27.930 erwachsene Patient*innen mit einer Mammakarzinom-Diagnose (ICD C50) in der DADB.**

Schritt 2: Patient*innen mit inzidentem metastasiertem Mammakarzinom in der DADB

Eine spezifische ICD-10-Diagnoseziffer für lokal fortgeschrittenen (inoperablen) Brustkrebs, die als Selektionskriterium für diese Patient*innen dienen könnte, existiert innerhalb der ICD-10-Klassifikation nicht. Die folgenden Analyseschritte beziehen sich daher auf Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs.

Für die Betrachtung von Patient*innen im metastasierten Stadium wurden nur diejenigen Patient*innen berücksichtigt, bei denen das Vorliegen von sekundären bösartigen Tumoren dokumentiert war. Das Datum der Diagnose des ersten Sekundärtumors wurde als Index-Datum definiert.

Um eingeschlossen zu werden, mussten Versicherte im Jahr vor dem Index-Datum durchgehend versichert sein, um sicherzustellen, dass es sich um eine erstmalig auftretende Metastasierung handelt. Es wurden diejenigen Patient*innen selektiert, bei denen die untenstehenden ICD-10-Diagnoseziffern als stationäre Hauptdiagnose oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen oder zwei stationäre Nebendiagnosen in mindestens zwei Quartalen innerhalb von 365 Tagen dokumentiert wurden (M2Q-Kriterium). Wenn Patient*innen innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Metastasen-Diagnose verstarben, war die Dokumentation einer stationären Diagnose oder einer gesicherten ambulanten Diagnose (M1Q-Kriterium) ausreichend (64 [S. 10]).

Für die Identifikation von Patient*innen mit Metastasen wurden die folgenden Diagnoseziffern herangezogen (64 [S. 10]):

- ICD-10-C77: Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten, außer C77.3 und C77.9
- ICD-10-C78: Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
- ICD-10-C79: Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen

Auch sekundäre Neubildungen in Lymphknoten werden in der Regel als Metastasen bezeichnet. Im Fall von Brustkrebs werden jedoch befallene axilläre Lymphknoten als regionale Metastasen betrachtet und zählen zum N-Stadium der TNM-Klassifikation. Deshalb wurde für diese Analyse die ICD-10-Diagnoseziffer C77.3 nicht verwendet. Die ICD C77.9,

die für sekundäre und nicht näher bezeichnete Neubildungen in Lymphknoten steht, wurde ebenfalls ausgeschlossen, da sie eine unspezifische Klassifikation darstellt und keine genaue Differenzierung zwischen regionalen und Fernmetastasen ermöglicht.

In einer Studie von Lang et al. aus dem Jahr 2023 zum Vergleich versorgungsnaher Daten zwischen Krebsregisterdaten und Krankenversicherungsdaten wurde gezeigt, dass durch die Nutzung der ICD-10-Diagnoseziffern C78 und C79 in Krankenversicherungsdaten Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs in Krebsregistern gut abgebildet werden können (86 [S. 3 & Tab. 1]). Deshalb wurde in einer restriktiveren Sensitivitätsanalyse die Anzahl der metastasierten Brustkrebs Patient*innen auf Basis der ICD-10-Diagnoseziffern C78 und C79 ermittelt und eine Spanne aus diesen beiden Ansätzen gebildet.

Im Mittel lag die Anzahl der erwachsenen Patient*innen mit einem metastasierten Brustkrebs im zugrunde liegenden Datensatz der DADB bei 567 bis 582 pro Jahr. Dieser Wert ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da die Metastasierung anhand von ICD-10-Diagnoseziffern geschätzt wird. Die Nichtberücksichtigung von Patient*innen mit inoperablem Brustkrebs könnte zudem zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zielpopulation führen.

Schritt 3: Patient*innen mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom in der DADB

Der HER2-Expressionsstatus ist nicht direkt in Krankenversicherungsdaten dokumentiert, er kann jedoch über die Verordnung HER2-gerichteter Wirkstoffe über ATC- (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem) sowie OPS-Codes (Operationen- und Prozedurenschlüssel) abgeleitet werden. Dieses Vorgehen wurde bereits in einem anderen Verfahren zum HER2-positivem Brustkrebs angewendet und vom G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert (87 [S. 42], 88 [S. 29], 89 [S. 14]). Zum Zeitpunkt des Endes der Datenbankerhebung im Jahr 2022 waren die in Tabelle 3-16 aufgeführten Therapien im Brustkrebs ausschließlich für Patient*innen mit HER2-positivem Brustkrebs zugelassen.

Tabelle 3-16: ATC und OPS-Codes HER2-gerichteter Wirkstoffe mit Indikation im HER2-positivem Brustkrebs im Jahr 2022

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code
HER2-gerichtete Antikörper und TKI	Lapatinib	L01XE07, L01EH01	-
	Neratinib	L01XE45, L01EH02	6-00c.b
	Pertuzumab	L01XC13, L01FD02	6-007.9
	Pertuzumab und Trastuzumab	L01XY02, L01FY01	-
	Trastuzumab	L01XC03, L01FD01	6-001.k, 6-001.m, 6-001.7, 8-012.h
	Tucatinib	L01EH03	6-00f.k
HER2-gerichtete ADC	Trastuzumab emtansin	L01XC14, L01FD03	6-007.d
	Trastuzumab deruxtecan	L01XC41, L01FD04	6-00f.j
	Sacituzumab govitecan	L01FX17	6-00f.8
ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Quelle: (64 [S. 37])			

Patient*innen, die im Zeitraum nach der ersten im Datensatz dokumentierten Brustkrebsdiagnose (ICD-10 C50) eine Therapie mit einem der oben genannten Wirkstoffe erhalten haben, wurden als HER2-positiv angesehen und aus der Zielpopulation ausgeschlossen. **Somit verblieben in der DADB im Mittel pro Jahr 404 bis 416 Patient*innen mit metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs.** Dieser Wert ist bezüglich des Anteils der HER2-positiven Patient*innen an den Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da der HER2-Expressionsstatus unter Nutzung HER2-gerichteter Therapien geschätzt wurde. Er ist jedoch repräsentativ für die tatsächlich in der GKV zielgerichtet behandelten Patient*innen mit Brustkrebs.

Schritt 4: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom in der DADB

Auch der HR-Status ist nicht direkt in Krankenversicherungsdaten dokumentiert, weshalb dieser ebenfalls über medikamentöse Verordnungen abgeleitet wurde. Für Patient*innen mit positivem HR-Status empfehlen die Leitlinien in der Regel im frühen sowie im metastasierten Stadium eine ET mit oder ohne einen CDK4/6-Inhibitor. Für Patient*innen mit negativem HR-Status sind diese Behandlungen nicht indiziert. Im Folgenden wurden daher ausschließlich Patient*innen berücksichtigt, die eine der in Tabelle 3-17 genannten Wirkstoffe erhalten haben und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit einen HR-positiven Brustkrebs aufweisen.

Tabelle 3-17: ATC und OPS-Codes endokrin-basierter Wirkstoffe mit Indikation im HR-positiven Brustkrebs

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code
CDK4/6-Inhibitoren	Abemaciclib	L01XE50, L01EF03	6.00b.0
	Palbociclib	L01XE33, L01EF01	6-009.j
	Ribociclib	L01XE42, L01EF02	6-00a.f
SERM	Tamoxifen	L02BA01	-
SERD	Fulvestrant	L02BA03	-
AI	Anastrozol	L02BG03	-
	Letrozol	L02BG04	-
	Exemestan	L02BG06	-
GnRH-Agonisten	Leuprorelin	L02AE02	-
	Goserelin	L02AE03	-
	Triptorelin	L02AE04	-
AI: Aromataseinhibitor; ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HR: Hormonrezeptor; SERD: Selektiver Estrogenrezeptor-Degrader; SERM: Selektiver Estrogenrezeptormodulator; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel Quelle: (64 [S. 37])			

Somit verbleiben im Mittel pro Jahr 310 bis 320 Patient*innen mit inzidentem metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der DADB. Dieser Wert ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da der HR-Status unter Nutzung der Verschreibung von ET geschätzt wird.

Schritt 5: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie, extrapoliert auf die gesamte GKV-Population

In diesem Schritt wird zunächst die Anzahl der Patient*innen mit Therapie in der metastasierten Situation in der DADB ermittelt. In der Folge wird diese Anzahl auf die gesamte GKV-Population hochgerechnet.

Es wurden diejenigen Patient*innen selektiert, die nach dem Diagnosedatum der Index-Metastase eine Verschreibung eines oder mehrerer Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses erhalten haben. Dieser Schritt wurde nicht auf die Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs beschränkt, um für alle Patient*innen die initial im metastasierten Setting verabreichten Therapien zu werten. Es wurden alle in Tabelle 3-18 genannten Therapien aufgegriffen. Gegen HER2-gerichtete Wirkstoffe wurden nicht berücksichtigt, da Patient*innen mit diesen Therapien bereits in Schritt 3 ausgeschlossen wurden. Zudem gingen nur Patient*innen in die Auswertung ein, deren Therapien eindeutig der metastasierten Situation zugeordnet werden konnten. Das heißt, es wurden Patient*innen

ausgeschlossen, bei welchen die Therapie bereits mehr als 90 Tage vor der ersten Metastasierung gestartet wurde und auch 90 Tagen nach der ersten Metastasierung nicht gewechselt wurde bzw. nie geändert wurde. Dies war pro Jahr bei 1 bis maximal 7 Patient*innen der Fall. **Im Mittel ergaben sich in diesem Schritt 265 bis 275 Patient*innen pro Jahr in der DADB.**

Tabelle 3-18: ATC- und OPS-Codes von Wirkstoffen mit Anwendung im metastasierten Brustkrebs im Jahr 2022

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code
CDK4/6-Inhibitoren	Abemaciclib	L01XE50, L01EF03	6.00b.0
	Palbociclib	L01XE33, L01EF01	6-009.j
	Ribociclib	L01XE42, L01EF02	6-00a.f
SERM	Tamoxifen	L02BA01	-
SERD	Fulvestrant	L02BA03	-
AI	Anastrozol	L02BG03	-
	Letrozol	L02BG04	-
	Exemestan	L02BG06	-
GnRH-Agonisten ^a	Leuprorelin	L02AE02	-
	Goserelin	L02AE03	-
	Triptorelin	L02AE04	-
Chemotherapien	Carboplatin	L01XA02	-
	Cisplatin	L01XA01	-
	Cyclophosphamid	L01AA01	-
	Epirubicin	L01DB03	-
	Capecitabin	L01BC06	-
	Bevacizumab	L01XC07, L01FG01	6-002.9, 8-013.9
	Gemcitabin	L01BC05	6-001.1, 8-012.5
	Vinorelbin	L01CA04	-
	Mitoxantron	L01DB07	-
	Eribulin	L01XX41	6-006.5
	Vinblastin	L01CA01	-
	Vincristin	L01CA02	-
	Mitomycin	L01DC03	-
	Methotrexat	L01BA01	-
	5-Fluorouracil	L01BC02, L01BC52	-
	Doxorubicin	L01DB01	6-001.b, 6-002.8, 8-012.q
	Docetaxel	L01CD02	6-002.h, 8-013.h

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code
	Paclitaxel	L01CD01	6-001.f, 6-005.d, 8-83b.03/ .04/ .05/ .06
	Unspezifische Chemotherapie	b	8-542/3/4
PARP-Inhibitoren	Talazoparib	L01XX60, L01XK04	6-00d.j
	Olaparib	L01XX46, L01XK01	6-009.0
Checkpoint Inhibitoren	Atezolizumab	L01XC32, L01FF05	6-00a.1
	Pembrolizumab	L01XC18, L01FF02	6-009.3
Andere zielgerichtete Therapien	Everolimus	L01XE10, L01EG02, L04AA18	6-005.8, 8-83b.0b/ .02
	Alpelisib	L01EM03	6-00d.2
a: Nur in Verbindung mit einer anderen endokrin-basierten Therapie. b: Sonder PZNs für zytostatische Zubereitungen wurden ebenfalls eingeschlossen (09999092, 06460866, 06460872). AI: Aromataseinhibitor; ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; SERD: Selektive Estrogenrezeptor Degradier; SERM: Selektive Estrogenrezeptormodulatoren; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerase Quelle: (64 [S. 37])			

Um die Anzahl der Patient*innen mit inzidentem HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs pro Jahr in der GKV zu ermitteln, wurden zunächst für jedes Kalenderjahr von 2014 bis 2022 die Hochrechnungsfaktoren in a priori definierten Alters- und Geschlechtsgruppen berechnet. Diese ergeben sich aus dem Quotienten der Anzahl der GKV-Versicherten je Jahr und der Anzahl der Patient*innen in der DADB mit Krankenversicherungsschutz in der Mitte desselben Kalenderjahres (01.07.JJJJ) sowie Krankenversicherungsschutz im gesamten Vorjahr. Diese Hochrechnungsfaktoren wurden dann auf die Patient*innen mit inzidentem metastasiertem Brustkrebs im jeweiligen Kalenderjahr angewendet (64 [S.19]). Um jährliche Schwankungen zu berücksichtigen und eine valide Schätzung der aktuellen Jahre zu erhalten wurde, äquivalent zu den Schritten zuvor, der Mittelwert der Zahlen der letzten fünf Jahre (2018–2022) ermittelt und angenommen, dass dieser Wert auch auf die folgenden Jahre 2023 bis 2025 übertragbar ist. **Somit ergeben sich im Mittel eine Anzahl von 8.495 bis 8.817 Patient*innen mit inzidentem metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs pro Jahr in der GKV.**

Da für eine weitere Spezifikation der für die Zielpopulation relevanten Patient*innen zusätzliche Schritte nötig sind, welche nicht in der Analyse der Krankenkassen-abrechnungsdaten durchgeführt wurden bzw. deren Durchführung nicht möglich war, folgt die Methodik der Schritte 6 bis 8 im vorliegenden Ansatz B der Methodik zur Herleitung der Zielpopulation in den Schritten 5 bis 7 aus Ansatz A. Es wird daher darauf verzichtet, eine detaillierte Darstellung dieser Schritte zu wiederholen. Im Folgenden werden die in Ansatz A

ermittelten Anteile der Schritte 5 bis 7 auf die in Ansatz B ermittelte Anzahl Patient*innen aus Schritt 5 angewendet.

Schritt 6: GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen

Im diesem Schritt erfolgt der Abzug des Anteils an Patient*innen mit HER2-negativem und HR-positivem Mammakarzinom die von einer BRCA1/2-Mutation betroffen sind. Wie in Schritt 5 des Ansatz A beschrieben, beträgt der Anteil an Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation 95,62 % (71 [S. 1623]). Aus der zuvor in Ansatz B, in Schritt 5 berechneten Spanne von 8.495 bis 8.817 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs resultiert unter Anwendung dieses Anteils eine Anzahl von **8.123 bis 8.431 GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom ohne BRCA1/2-Mutation.**

Schritt 7: GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen

*Schritt 7a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie ohne BRCA1/2-Mutation*

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, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen.

Wie in Schritt 6a des Ansatz A beschrieben wird für den Anteil der Patient*innen mit HER2-low-Expression an den Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eine Spanne von 47,64 bis 56,95 % gebildet (20 [S. 5], 74 [S. 1]).

Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation ergibt sich eine Spanne von **3.870 bis 4.802 GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low metastasiertem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation.**

*Schritt 7b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie, ohne BRCA1/2-Mutation*

Im nächsten Berechnungsschritt erfolgt die Ermittlung der Anzahl der Patient*innen mit HER2-ultralow Status innerhalb der zuvor ermittelten Zahl der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Status ohne BRCA1/2-Mutation.

Laut den Ausführungen in Schritt 6b im Ansatz A beträgt der Anteil der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Status, die einen HER2-ultralow Status aufweisen 9,41 bis 15,63 % (75 [S. 3], 76 [S. 1], 77 [S. 1]). Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl

von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation ergibt sich eine Spanne von **765 bis 1.318 GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow metastasiertem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation.**

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen in Schritt 7 werden die Ergebnisse der Teilschritte 7a und 7b aufsummiert. Insgesamt ergeben sich damit **4.635 bis 6.120 GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, ohne BRCA1/2-Mutation.**

Schritt 8: GKV-Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie, ohne BRCA1/2-Mutation, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen

Ausgangspunkt für Schritt 8 ist der Anteil der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, der als Erstlinientherapie eine ET erhält. Dieser liegt laut Schritt 7 des Ansatz A zwischen 72,09 bis 92,54 % (78 [Abb. 2], 79 [Tab. 2], 80 [Abb. 1], 81 [Tab. 2], 82 [Abb. 1], 83 [S. 4]). Angewandt auf die in Schritt 7 ermittelte Anzahl von 4.635 bis 6.120 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Brustkrebs ohne BRCA1/2-Mutation, ergibt sich, dass 3.342 bis 5.664 dieser Patient*innen eine endokrin-basierte Therapie in der Erstlinienbehandlung erhalten.

Schritt 8a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als zweite Therapielinie nicht in Frage kommen

Schritt 8a zielt darauf ab, den Anteil an der Zielpopulation zu ermitteln, die nach einer endokrin-basierten Erstlinientherapie nicht für eine ET als zweite Therapielinie in Frage kommen und daher eine ChT erhalten. Hierzu wird zunächst ermittelt wie viele Patient*innen eine Therapie in der zweiten Linie erhalten. Danach wird ermittelt wie viele dieser Patient*innen in der zweiten Therapielinie eine ChT erhalten.

Aus Schritt 7a des Ansatz A ergibt sich eine Spanne von 67 bis 89 % der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Brustkrebs, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen (22 [Abb. 6], 79 [Abb. 4]). Angewandt auf die zuvor ermittelte Anzahl von 3.342 bis 5.664 Patient*innen, die in der ersten Therapielinie eine ET erhielten, ergibt sich eine Spanne von **2.240 bis 5.041 Patient*innen, die danach eine Behandlung in der zweiten Therapielinie erhalten.**

Um den Anteil der Patient*innen zu ermitteln die für eine ChT in der zweiten Linie in Frage kommen, wird die in Schritt 7a ermittelte Spanne von 34,26 bis 48,28 % für die Behandlung mit ChT in der zweiten Therapielinie herangezogen (79 [Tab. 2], 80 [Abb. 1], 83 [S. 5]). Bezogen auf die ermittelte Anzahl von 2.240 bis 5.041 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom in Zweitlinientherapie lässt

sich mit dem Anteil von 34,26 bis 48,28 % eine Anzahl von **768 bis 2.434 Patient*innen ableiten, die eine ET als Erstlinientherapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als zweite Therapielinie nicht in Frage kommen.**

*Schritt 8b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als dritte Therapielinie nicht in Frage kommen*

Um auch die Patient*innen zu berücksichtigen, die mehr als eine ET erhalten, wird in diesem Teilschritt der Teil der Zielpopulation ermittelt, welcher erst in dritter Therapielinie nicht mehr für eine ET in Frage kommt. In Analogie zu Schritt 8a wird zunächst der Anteil der Erstlinienpatient*innen ermittelt, die eine Therapie in dritter Linie erhalten. Im Anschluss wird der ChT-Anteil in dieser Linie bestimmt. Aus Schritt 7b des Ansatz A ergibt sich hierfür ein Anteil von 53 bis 76 % der für eine Therapie in dritter Linie in Frage kommt (22 [Abb. 6], 79 [Abb. 4]). Angewandt auf die im Zwischenschritt ermittelte Anzahl von 3.342 bis 5.664 der HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs, die in der metastasierten Situation eine ET erhielten, ergibt sich eine Spanne von **1.772 bis 4.305 Patient*innen, die eine Behandlung in dritter Linie erhalten.** Darauf basierend wird der Anteil der Drittlinienpatient*innen ermittelt, die eine ChT erhalten. Die in Schritt 7b des Ansatz A ermittelte Spanne liegt bei 47,64 bis 87,50 % (79 [Tab. 2], 80 [Abb. 1], 83 [S. 6]). Bezogen auf die Anzahl von 1.772 bis 4.305 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom in Drittlinentherapie lässt sich eine Anzahl von **845 bis 3.767 Patient*innen ableiten, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als dritte Therapielinie nicht in Frage kommen.**

Schritt 8b basiert auf der zu Beginn von Schritt 8 berechneten Anzahl der Patient*innen, die in der metastasierten Situation als Erstlinientherapie eine ET erhalten. Die Art der Therapie in der Zweitlinie wurde bei der Betrachtung der Drittlinentherapie nicht berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass Patient*innen in die Berechnung einfließen, die bereits in der zweiten Therapielinie nicht mehr für eine ET geeignet waren und dementsprechend schon in der zweiten Linie eine ChT erhalten haben. In der Konsequenz stellt die Berechnung dieses Teilschritts eine Vereinfachung der Realität und Überschätzung der Zielpopulation dar.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden die Ergebnisse der Teilschritte 8a und 8b addiert. Die so ermittelte Gesamtzahl der **Patient*innen, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, liegt zwischen 1.613 und 6.201.**

Extrapolation auf die Zielpopulation außerhalb der GKV

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen wird die in Schritt 8 berechnete Anzahl von 1.613 bis 6.201 Patient*innen herangezogen und über den GKV-Anteil der Gesamtbevölkerung auf die Patient*innen der Zielpopulation inklusive Patient*innen außerhalb der GKV bestimmt. Insgesamt ergeben sich bei einem **GKV-Anteil von 87,89 % somit**

1.836 bis 7.056 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low bzw. HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (84 [S. 13], 85 [S. 1]).

Zusammenfassung

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-19 zusammengefasst.

Die Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation des vorliegenden AWG auf Basis der in Ansatz B dargestellten GKV-Routinedatenanalyse ist eine Herleitung aus der Versorgungsrealität. Die so ermittelte Patientenanzahl der Zielpopulation wird durch die literaturbasierte Herleitung, dargestellt in Ansatz A, bestätigt. Bei den Berechnungen auf Grundlage des literaturbasierten Ansatzes besteht die Möglichkeit zur Überschätzung der Zielpopulation, auf welche an den entsprechenden Stellen hingewiesen wird. Die Ableitung der Zielpopulation im vorliegenden AWG wird daher auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse (Ansatz B) vorgenommen und umfasst 1.613 bis 6.201 Patienten.

Tabelle 3-19: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation aus einer GKV-Routinedatenanalyse – Ansatz B

Schritt ^a	Anzahl an Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50) pro Jahr in der DADB	27.930		(63)
Schritt 2: Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom (ICD-10 C50 & ICD-10 C77 (ohne C77.3 & C77.9), C78, C79) pro Jahr in der DADB	567	582	
Schritt 3: Patient*innen mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom pro Jahr in der DADB	404	416	
Schritt 4: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom pro Jahr in der DADB	310	320	
Schritt 5: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom und Therapie pro Jahr extrapoliert auf die GKV	8.495	8.817	
Schritt 6: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen, pro Jahr in der GKV	8.123	8.431	(71)
Schritt 7: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, die keine BRCA1/2-Mutation aufweisen, pro Jahr in der GKV	4.635	6.120	(20, 74, 75, 77)
Schritt 7a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low metastasiertem Mammakarzinom, ohne BRCA1/2-Mutation pro Jahr in der GKV	3.870	4.802	(20, 74)
Schritt 7b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, ohne BRCA1/2-Mutation pro Jahr in der GKV	765	1.318	(75, 77)
Schritt 8: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, pro Jahr in der GKV	1.613	6.201	(22, 78-83)

Schritt ^a	Anzahl an Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 8a: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, die eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als zweite Therapielinie nicht in Frage kommen, pro Jahr in der GKV	768	2.434	(79, 80, 83)
Schritt 8b: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als dritte Therapielinie nicht in Frage kommen, pro Jahr in der GKV	845	3.767	(79, 80, 83)
a: Die Patientenzahlen in den Schritten 1-8 bilden sich aus dem Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022. Es wird davon ausgegangen, dass der Durchschnitt der Jahre 2018 bis 2022 auch für das Jahr 2025 anwendbar ist. BRCA: BReast CAncer; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, 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			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Inzidenz des Mammakarzinoms zeigt seit 2009 einen stetigen, leichten Rückgang, sodass die Annahme naheliegend ist, dass sich dieser Trend fortsetzen wird (siehe Abbildung 3-4). Aufgrund der Entwicklung der Inzidenz des Mammakarzinoms lässt sich prognostizieren, dass auch in der GKV-Population eine leichte, stetige Abnahme erfolgen wird. Vereinfachend wird angenommen, dass die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene CAGR-Methode auch hier anwendbar ist. Hierzu wird die CAGR der Inzidenz der Gesamtpopulation der Patient*innen mit Mammakarzinom (ohne Trennung nach Geschlecht) berechnet und auf die Entwicklung der GKV-Zielpopulation der nächsten fünf Jahre übertragen. Somit lässt sich die GKV-Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 schätzen. Die Ermittlung der Inzidenz für ein bestimmtes Jahr erfolgt durch Anwendung der CAGR von -1,47 % auf den Vorjahreswert.

Tabelle 3-20: Geschätzte Entwicklung der GKV-Zielpopulation für Deutschland für die Jahre 2025 bis 2030

Jahr	GKV-Population ^a
2025	1.613–6.201
2026	1.590–6.110
2027	1.567–6.021
2028	1.544–5.933
2029	1.522–5.846
2030	1.500–5.761
a: Die Vorausberechnung der GKV-Population basiert auf einer geschlechtsunspezifischen CAGR von -1,47 %, die unter Verwendung der Inzidenzen von 2021 und 2022 aus der ZfKD-Datenbank ermittelt wurde. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde aufgerundet. CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; RKI: Robert Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: Eigene Berechnungen (63 [S. 11]), basierend auf (4 [S. 1])	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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 Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	1.613–6.201
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor Quelle: (63 [S. 2])			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 HR-positivem, HER2-low Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, für T-DXd gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen geringen 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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, Therapieempfehlungen der Kommission Mamma der AGO sowie auf Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Für die Beschreibung der Epidemiologie des Mammakarzinoms und zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation wurden Prävalenz- und Inzidenzangaben des RKI, ZfKD, des TRM am Tumorzentrum München und Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen sowie Angaben aus Leitlinien, der Primär- und Sekundärliteratur und ein GKV-Routinedatenanalyse verwendet. 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 03/2025.
2. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(6):438-51.
3. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020 (2023). Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf

- Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, letzte Aktualisierung: 05.09.2024 (2024). Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Zugriffsdatum: 13.03.2024.
5. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 2021;104(2):171-8.
 6. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Semin Oncol. 2017;44(4):267-72.
 7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs - Risikofaktoren für Brustkrebs (2022). Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/risikofaktoren-fuer-brustkrebs.html>. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 8. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs - Ursachen und Risikofaktoren ONKO Internetportal (2022). Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html>. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 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. (2024). Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdat.pdf. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
 11. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs - Symptome ONKO Internetportal(2022). Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/symptome.html>. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom der Frau (2018). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>. Zugriffsdatum: 13.03.2025.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mammographie-Screening ab 1. Juli auch für Frauen von 70 bis 75 Jahren (2024). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1193/>. Zugriffsdatum: 11.10.2024.
 14. 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. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 15. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Brustkrebs: Diagnoseverfahren im Überblick (2022). Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose.html>. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 16. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. Virchows Arch. 2018;472(5):697-703.
 17. 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.

18. Tarantino P, Curigliano G, Tolaney SM. Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discov.* 2022;12(9):2026-30.
19. 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. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
20. 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 Res.* 2021;23(1):112.
21. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. (2022). Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
22. 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. *Breast.* 2017;34:122-30.
23. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, 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. *Breast.* 2018;37:42-51.
24. Hartkopf A, Emons J, Lux M, Taran F-A, Overkamp F, Tesch H, et al. Klinische Endpunkte in Real-World-Register-Studien. *Onkologe.* 2020;26, 530–541.
25. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, J. E. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016.
26. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022;9:834651.
27. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-82.
28. Curigliano G, Dent R, Earle H, Modi S, Tarantino P, Viale G, et al. Open questions, current challenges, and future perspectives in targeting human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer. *ESMO Open.* 2024;9(4):102989.
29. Geukens T, De Schepper M, Richard F, Maetens M, Van Baelen K, Mahdani A, et al. Intra-patient and inter-metastasis heterogeneity of HER2-low status in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2023;188:152-60.
30. 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.
31. 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):1015.
32. 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.* 2021;72:123-35.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 3.2025 — March 18, 2025 (2025). Verfügbar unter:

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
34. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-62.
 35. 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;387(1):9-20.
 36. 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. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1887-96.
 37. Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, Jackisch C, Rüschoff J. [New treatment options for metastatic HER2-low breast cancer : Consequences for histopathological diagnosis]. *Pathologie (Heidelb)*. 2022;43(6):457-66.
 38. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D. on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines - ER-positive HER2-negative Breast Cancer, v1.1 May 2023 (2023). Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
 39. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL, Testing ftB, et al. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer—Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(12):1450-3.
 40. 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. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-95.
 41. World Health Organization (WHO). Palliative care (2020). Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 42. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft. - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Kurzversion 2.3 (2021). Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Kurzversion_2.3.pdf. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 43. 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;3:535.
 44. Neubauer Z, Hasan S, Press RH, Chhabra AM, Fox J, Bakst R, et al. Prognostic implications of HER2NEU-low in metastatic breast cancer. *Cancer Med*. 2024;13(2):e6979.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues

- Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) Vom 20. Juli 2023 (2023). Verfügbar unter: www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf.
Zugriffsdatum: 21.01.2025.
46. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care (Basel)*. 2023;18(4):306-15.
 47. 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. *Eur J Cancer*. 2020;129:60-70.
 48. Gobbini 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. *Eur J Cancer*. 2018;96:17-24.
 49. 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.
 50. 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):476.
 51. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015;112(9):1445-51.
 52. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast*. 2012;21(3):242-52.
 53. 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. *J Clin Oncol*. 2022;40(26):3088-90.
 54. 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). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):31-45.
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMPA-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. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
 56. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom des Mannes (2016). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-des-mannes.pdf>. Zugriffsdatum: 13.03.2025.
 57. O'Shaughnessy J, McIntyre K, Wilks S, Ma L, Block M, Andorsky D, et al. Efficacy and Safety of Weekly Paclitaxel With or Without Oral Alisertib in Patients With

- Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2021;4(4):e214103-e.
58. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(10):1252-60.
59. Hoon SN, Lau PK, White AM, Bulsara MK, Banks PD, Redfern AD. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):Cd011220.
60. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016 (2019). Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf. Zugriffsdatum: 02.09.2024.
61. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018 (2021). Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
62. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation - Ansatz A (Modul 3A, Abschnitt 3.2). 2025.
63. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation - Ansatz B (Modul 3A, Abschnitt 3.2). 2025.
64. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Assessment of the incidence of metastatic HR-positive, HER2-negative (IHC0, IHC1+, IHC2+/ISH-) breast cancer in Germany through health insurance claims data - STROSA report (Version 2). 2025.
65. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. 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 (2023). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6386/2023_01_31_Modul3A_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf. Zugriffsdatum: 20.01.2025.
66. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®) Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Modul 3 A, Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5901/2022_07_26_Modul3A_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf. Zugriffsdatum: 20.01.2025.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) (2023). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9242/2023-02-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecan_D-836_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 23.01.2025.

68. 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. Zugriffsdatum: 02.07.2024.
69. 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.
70. 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.
71. Fasching PA, Yadav S, Hu C, Wunderle M, Häberle L, Hart SN, et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer - Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):1619-30.
72. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Olaparib (Lynparza®) AstraZeneca GmbH Modul 3 A (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6047/2022_08_22_Modul3A_Olaparib.pdf. Zugriffsdatum: 23.01.2025.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit einer endokrinen Therapie) Vom 16. Februar 2023 (2023). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9269/2023-02-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-857_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 24.01.2025.
74. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild 2021 (2021). Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20210923_krank.pdf. Zugriffsdatum: 04.04.2024.
75. Viale G, Basik M, Niikura N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open.* 2023;8(4):101615.
76. Viale G, Basik M, Niikura N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, et al. "Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer" - Supplement. *ESMO Open.* 2023;8(4):101615.
77. Mathiot L, Kerdraon O, Le Borgne F, Verrielle V, Patsouris A, Robert M, et al. Prevalence of HER2-ultralow subtype and outcome among patients with HR-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy. A real world single center study. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2024.
78. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg HC, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of

- Advanced Breast Cancer Patients - Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;82(10):1055-67.
79. Hartkopf AD, Walter CB, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, Fasching PA, et al. Attrition in the First Three Therapy Lines in Patients with Advanced Breast Cancer in the German Real-World PRAEGNANT Registry. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2024;84(5):459-69.
80. Schneeweiss A, Ettl J, Lüftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. Breast. 2020;54:88-95.
81. Thill M, Zahn MO, Welt A, Stickeler E, Nusch A, Fietz T, et al. Treatment and outcome in metastatic lobular breast cancer in the prospective German research platform OPAL. Breast Cancer Res Treat. 2023;198(3):545-53.
82. Welt A, Thill M, Stickeler E, Zahn MO, Nusch A, Zaiss M, et al. 324P What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. Annals of Oncology. 2020;31:S373-S4.
83. iOMEDICO AG. OPAL Registerplattform Mammakarzinom. Interim Report 6. Report for Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Database cut: 31.08.2023. 2023.
84. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Februar 2025 (2025). Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2025.pdf. Zugriffsdatum: 10.03.2025.
85. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Stichtag: 30.09.2024 (2024). Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>. Zugriffsdatum: 15.02.2025.
86. Lang LM, Behr C, Ludwig M, Walker J, Christian Lange H, Basedow F, et al. Routine practice data of three cancer entities: Comparison among cancer registry and health insurance data. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2023;177:65-72.
87. 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. Zugriffsdatum: 13.02.2025.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1129. Tucatinib Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. Auftrag: A21-26, Version: 1.0, Stand: 11.06.2021. (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4539/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tucatinib_D-654.pdf. Zugriffsdatum: 09.04.2025.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vorthérapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 09.04.2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die bereits mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation gemäß zu bewertendem Arzneimittel	In Zyklen, 2-mal täglich, p.o., Einnahme an Tag 1 bis Tag 14 eines 21-Tagezyklus:	17,4	14	243,6
Eribulin		In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	17,4	2	34,8
Vinorelbin		In Zyklen, 1-mal wöchentlich, i.v., Injektion 1-mal während eines 7-Tagezyklus	52,1	1	52,1
Paclitaxel		In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	1	17,4
Nab-Paclitaxel		In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	1	17,4
Doxorubicin ^a		In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	5,0 bis 11,0	1	5,0 bis 11,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)		In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 eines 28-Tagezyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin ^b		In Zyklen, 1-mal täglich, i.v., Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	10,0 bis 16,0	1	10,0 bis 16,0
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> a: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² (1) b: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900 bis 1.000 mg/m² (2) HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; i.v.: intravenös; p.o.: peroral Quellen: (1-9)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) und der zVT in Tabelle 3-22 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. 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.

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 (10).

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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die bereits mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Die empfohlene Dosis beträgt 5,4 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse (i.v.) Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tagezyklus). Die Initialdosis wird mit einer Dauer von 90 Minuten verabreicht. Die nachfolgenden Dosen können jeweils über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden, wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde (3). 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 17,4 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Capecitabin

Capecitabin wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist. Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs beträgt 1.250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m² KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (7). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Capecitabin ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr 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 den/die Patient*in. Die empfohlene Dosis von Eribulin beträgt 1,23 mg/m² KOF, die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tagezyklus über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten i.v. gegeben werden sollte (8). 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. Die Dauer der Behandlung mit Vinorelbin wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand der Patient*in und nach dem gewählten Therapieschema. Vinorelbin wird in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m² KOF einmal wöchentlich verabreicht. (5). 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.

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 in Frage kommen.

Die empfohlene Dosis für die Monotherapie beträgt 175 mg/m² KOF, angewendet als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden in 3-wöchigem Abstand (4). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Paclitaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr 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 (6). 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.

Doxorubicin

Doxorubicin wird angewendet zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms. Doxorubicin wird als Monotherapie in der Regel in einer Dosierung von 60 bis 75 mg/m² KOF (11) bzw. 50 bis 80 mg/m² KOF alle 3 Wochen angewendet (1). Für die weiteren Berechnungen wird die Dosierung mit der größeren 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 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).

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)

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

nicht fortschreitet und die Patient*in die Behandlung toleriert, beträgt die empfohlene Dosis 50 mg/m² KOF einmal alle 4 Wochen (9). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für PLD 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 i.v. Verabreichung als Monotherapie beträgt 60 bis 90 mg/m² KOF in einem 21-Tage-Intervall (2). 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).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-23: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls 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 HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die bereits mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	17,4	$5,4 \text{ mg/kg} \times 69,2 \text{ kg}^a$ $= 373,68 \text{ mg}$ entsprechend: 4 Durchstechflaschen à 100 mg	$17,4 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Einzeldosis à } 373,68 \text{ mg}$ $= 6.502,03 \text{ mg}$ Gesamtverbrauch: $17,4 \text{ Behandlungstage} \times 4 \text{ à } 100 \text{ mg} = 6.960,00 \text{ mg}$
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation gemäß zu bewertendem Arzneimittel	243,6	$2.150 \text{ mg}^{b,c}$ entsprechend: 4 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg	$243,6 \text{ Behandlungstage} \times 2 \text{ Einzeldosen à } 2.150 \text{ mg}$ $= 1.047.480,00 \text{ mg}$ Gesamtverbrauch: $1.948,80 \text{ Tabletten à } 500 \text{ mg} + 487,2 \text{ Tabletten à } 150 \text{ mg}$ $= 1.047.480,00 \text{ mg}$
Eribulin		34,8	$1,23 \text{ mg/m}^2 \times 1,77 \text{ m}^2$ $= 2,20 \text{ mg}^b$ entsprechend: 3 Durchstechflaschen à 0,88 mg	$34,8 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Einzeldosis à } 2,2 \text{ mg}$ $= 76,56 \text{ mg}$ Gesamtverbrauch: $104,4 \text{ Durchstechflaschen à } 0,88 \text{ mg}$ $= 91,87 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinorelbin		52,1	25 bis 30 mg/ m ² × 1,77 m ² = 44,25 bis 53,1 mg ^b entsprechend: 1 Durchstech- flasche à 50 mg bis 1 Durchstech- flasche à 50 mg und 1 Durchstech- flasche à 10 mg	52,1 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 44,25–53,1 mg = 2.305,43 bis 2.766,51 mg Gesamtverbrauch: 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg bis 52,1 Durchstechflaschen à 50 mg + 52,1 Durchstech- flaschen à 10 mg = 2.605,00 bis 3.126,00 mg
Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² × 1,77 m ² = 309,8 mg ^b entsprechend: 1 Durchstech- flasche à 300 mg und 1 Durchstech- flasche à 30 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 309,75 mg = 5.389,65 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Durchstechflaschen à 300 mg + 17,4 Durchstech- flaschen à 30 mg = 5.742,00 mg
Nab-Paclitaxel		17,4	260 mg/m ² × 1,77 m ² = 460,20 mg ^b entsprechend: 5 Durchstech- flaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 460,2 mg = 8.007,48 mg Gesamtverbrauch: 87 Durchstechflaschen à 100,0 mg = 8.700,00 mg
Doxorubicin		5,0–11,0 ^d	50 bis 80 mg/ m ² × 1,77 m ² = 88,5 bis 141,6 mg ^b entsprechend: 1 Durchstech- flasche à 100 mg bis 1 Durchstech- flasche à 150 mg	5 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 141,6 mg bis 11 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 88,5 mg = 708,00 bis 973,50 mg Gesamtverbrauch: 5 Durchstechflaschen à 150 mg bis 11 Durchstechflaschen à 100 mg = 750,00 bis 1.100,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)		13,0	$50 \text{ mg/m}^2 \times 1,77 \text{ m}^2 = 88,5 \text{ mg}^b$ entsprechend: 1 Durchstechflasche à 50 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg	$13,0 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Einzeldosis à } 88,5 \text{ mg} = 1.150,50 \text{ mg}$ Gesamtverbrauch: 13 Durchstechflaschen à 50 mg + 26 Durchstechflaschen à 20 mg = 1.170,00 mg
Epirubicin		10,0–16,0 ^c	60 bis $90 \text{ mg/m}^2 \times 1,77 \text{ m}^2 = 106,2 - 159,3 \text{ mg}^b$ entsprechend: 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	$10 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Einzeldosis à } 159,3 \text{ mg bis } 16 \text{ Behandlungstage} \times 1 \text{ Gabe à } 106,2 \text{ mg} = 1.593,00 - 1.699,20 \text{ mg}$ Gesamtverbrauch: 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 = 1.600,00 bis 1.760,00 mg

a: Zur Berechnung des Verbrauches wurde das durchschnittliche Gewicht von 69,2 kg gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen.

b: Zur Berechnung des Verbrauches wurden das durchschnittliche Gewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen. Über die Formel nach Du Bois & Du Bois ergibt sich eine errechnete KOF von $1,77 \text{ m}^2$.

c: Entsprechend der Fachinformation ist eine KOF von $1,67$ bis $1,78 \text{ m}^2$ mit einer Standarddosierung in Höhe von 2.150 mg pro Einnahme verbunden.

d: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m^2

e: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900 bis 1.000 mg/m^2

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht

Quellen: (1-3, 5-9)

Die Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von T-DXd ist laut Fachinformation mit 48 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 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 daher zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für T-DXd und die zVT.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, 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 (1-3, 5-9).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient*in für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des 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 165,8 cm, das KG bei 69,2 kg (12).

Für Arzneimittel, die nach KOF dosiert werden, wird diese über die Formel nach Dubois und Dubois ($\text{KG} [\text{in kg}]^{0,425} \times \text{Körpergröße} [\text{in cm}]^{0,725} \times 0,007184$) berechnet. Basierend auf den Maßzahlen des Mikrozensus ergibt sich daraus eine durchschnittliche KOF von gerundet $1,77 \text{ m}^2$.

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 bei Frauen von 69,2 kg = 373,7 mg) i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (3). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 6.502,03 mg. Unter Berücksichtigung 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 KOF (1.250 mg/m² morgens und abends, entsprechend der Fachinformation von Capecitabin ergibt sich eine Standarddosierung für eine KOF von 1,67 bis 1,78 m² von 2.150 mg pro Gabe) oral an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tagezyklus (7). Bei 243,6 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 243,6 Tagen × 2 Gaben 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) i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tagezyklus (8). Bei 34,8 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 34,8 × 2,2 mg = 76,56 mg. Unter Berücksichtigung 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 = 44,25 – 53,1 mg) i.v. einmal wöchentlich während eines 7-Tagezyklus (5). Bei 52,1 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 52,1 Tagen × 44,3 bis 53,1 mg = 2.305,43 bis 2.766,51 mg. Unter Berücksichtigung 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.

Paclitaxel

Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel beträgt 175 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 309,8 mg) i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (4). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen × 309,8 mg = 5.390,5 mg. Unter Berücksichtigung 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) i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (6). Bei

17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $17,4 \text{ Tagen} \times 460,2 \text{ mg} = 8.007,48 \text{ mg}$. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 87 Durchstechflaschen à 100 mg = 8.700,0 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) i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (1). 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 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) i.v. an Tag 1 eines 28-Tagezyklus (9). Bei 13 Behandlungstagen pro Jahr und einer Einzeldosis von 88,5 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \text{ Tagen} \times 88,5 \text{ mg} = 1.150,5 \text{ mg}$. Unter Berücksichtigung 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) i.v. 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 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.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 17253219 Taxe-VK = 1.534,72 €	1.448,59 € [1,77 €] ^a [84,36 €] ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Capecitabin	CAPECITABIN HEXAL 150 mg Filmtabletten 120 Stück PZN 8865840 Taxe-VK = 54,15 € ^c	48,99 € [1,77 €] ^a [3,39 €] ^d
	CAPECITABIN HEXAL 500 mg Filmtabletten 120 Stück PZN 8867069 Taxe-VK = 151,84 € ^c	138,95 € [1,77 €] ^a [11,12 €] ^d
Eribulin	ERIBULIN STADA 0,44 mg/mL Injektionslösung 2 mL 6 Durchstechflaschen (à 0,88 mg) PZN 19167286 Taxe-VK = 2.192,73 €	2.086,44 € [1,77 €] ^a [104,52 €] ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vinorelbin	VINORELBIN Accord 10 mg/mL 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (10 mg) PZN 13168310 Taxe-VK = 38,90 €	35,82 € [1,77 €] ^a [1,31 €] ^b
	VINORELBIN Accord 10 mg/mL 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (50 mg) PZN 13168333 Taxe-VK = 152,64 €	144,16 € [1,77 €] ^a [6,71 €] ^b
Paclitaxel	NEOTAXAN 30 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Durchstechflasche (30 mg) PZN 3062705 Taxe-VK = 94,09 €	88,39 € [1,77 €] ^a [3,93 €] ^b
	AXITAXEL 6 mg/mL Infusionslösungskonzentrat 1 Durchstechflasche (300 mg) PZN 4616063 Taxe-VK = 845,77 €	804,40 € [1,77 €] ^a [39,60 €] ^b
Nab-Paclitaxel	PAZENIR 5 mg/mL 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 1 Durchstechflasche (100 mg) PZN 14375146 Taxe-VK = 429,36 €	407,75 € [1,77 €] ^a [19,84 €] ^b
Doxorubicin	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/mL 100 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Durchstechflasche (100 mg) PZN 10267454 Taxe-VK = 285,79 € ^c	262,31 € [1,77 €] ^a [21,71 €] ^d
	DOXO-CELL 150 mg Injektionslösung 1 Durchstechflasche (150 mg) PZN 7356964 Taxe-VK = 418,36 € ^c	384,39 € [1,77 €] ^a [32,20 €] ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (20 mg) PZN 17313281 Taxe-VK = 721,49 €	629,85 € [1,77 €] ^a [89,87 €] ^{b, d}
	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (50 mg) PZN 17313306 Taxe-VK = 1.778,90 €	1.552,44 € [1,77 €] ^a [224,69 €] ^{b, d}
Epirubicin	EPIRUBICIN Hikma 2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 mg 1 Durchstechflasche (10 mg) PZN 17867938 Taxe-VK = 39,51 €	36,40 € [1,77 €] ^a [1,34 €] ^b
	EPI TEVA 2 mg/mL Injektionslösung oder Infusionslösung 1 Durchstechflasche (50 mg) PZN 5505880 Taxe-VK = 155,44 €	146,83 € [1,77 €] ^a [6,84 €] ^b
	EPIRUBICIN Hikma 2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg 1 Durchstechflasche (100 mg) PZN 17867950 Taxe-VK = 300,84 €	285,33 € [1,77 €] ^a [13,74 €] ^b
a: Apothekenabschlag § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V. c: Festbetrag. d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; VK: Verkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe mit Stand 15. Februar 2025 (13)		

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

Preise und Rabatte aus Tabelle 3-24 wurden der Lauer-Taxe mit Datenstand zum 15. Februar 2025 entnommen.

Die angegebenen Kosten werden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung stehen, wird die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK gewählt. Bei Vorliegen eines Festbetrags wird dieser zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten herangezogen. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb werden gemäß Formatvorlage zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abgezogen. Die Rabatte werden auf Basis der Festbeträge berechnet.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Herstellerrabatt für Festbetragsarzneimittel sowie für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: 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 et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecán	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Prä-/Postmedikation: Dexamethason	3 bis 10	17,4
		Prä-/Postmedikation: Ondansetron	2 bis 4	17,4
		Infusion Dauer mindestens 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	1	1
		Infusion Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	1	16,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation gemäß zu bewertendem Arzneimittel	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Eribulin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
Vinorelbin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusion Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	1	52,1
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason	2	17,4
		Prämedikation: Dimetinden	1	17,4
		Prämedikation: Cimetidin	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 et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion Dauer mindestens 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	1	17,4
Nab-Paclitaxel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusion Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	1	17,4
Doxorubicin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	5,0 bis 11,0
		Infusion Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	1	5,0 bis 11,0
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	13,0
		Infusion Dauer mindestens 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	1	13,0
Epirubicin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	10,0 bis 16,0
		Infusion Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	1	10,0 bis 16,0
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-25 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patient*in in Frage 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 i.v. Infusion. Die Initialdosis ist als 90-minütige i.v. 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 (3).

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 (3).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Medikamente (10). Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie zur Antiemese klassifiziert das emetogene Risiko von T-DXd als hoch (14). 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 (15, 16).

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 (10).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10 bis 20 mg i.v. oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls zwei bis dreimal täglich 4 bis 8 mg über ein bis drei Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (17). Dies entspricht pro Zyklus einer Gabe von mindestens einmal 10 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und anschließend zweimal täglich 4 mg für einen Tag bis maximal einmal 20 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und anschließend dreimal täglich 8 mg über 3 Tage. Dies entspricht pro Zyklus einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg gefolgt von zweimal täglich einer Tablette à 4 mg für einen Tag bis maximal einer Tablette à 20 mg gefolgt von dreimal täglich jeweils 2 Tabletten à 4 mg Dexamethason (17).

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 3-26 angegeben. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (18).

Tabelle 3-26: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist	Empfohlene Dosis i.v.	Empfohlene Dosis p.o.
Granisetron	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg
5-HT ₃ : 5-Hydroxytryptamin; i.v.: intravenös; p.o.: peroral Quelle: (18)		

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 zweimal 8 mg (am Tag vor und am Tag nach der Chemotherapie) bis viermal 8 mg (am Tag vor und bis drei Tage nach Chemotherapie).

Bei der i.v. Anwendung von Ondansetron entstehende Kosten durch die i.v. Anwendung wie beispielsweise Applikationsbesteck sind bereits durch die Vergütung der Chemotherapie selbst abgedeckt. Sie fallen somit nicht separat durch die Anwendung dieser Arzneimittel an.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*Capecitabin*

Für Capecitabin sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (7).

Eribulin

Entsprechend der 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 i.v. Injektion über eine Dauer von zwei bis fünf Minuten (8).

Vinorelbin

Entsprechend der Fachinformation von Vinorelbin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Vinorelbin kann als langsamer Bolus (6 bis 10 Minuten) oder als Kurzinfusion (20 bis 30 Minuten) gegeben werden (5).

Paclitaxel

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als 3-stündige i.v. Infusion (4). 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 i.v., Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder ein vergleichbares Antihistaminikum) und Cimetidin 300 mg i.v. oder Ranitidin 50 mg i.v. (4).

Dexamethason

Etwa zwölf und sechs Stunden vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason oral eingenommen; dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (17).

Dimetinden

Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum i.v. verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur i.v. Applikation gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistaminikum 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 2 Ampullen Dimetinden à 4 mg (19).

Cimetidin oder Ranitidin

Da die Zulassung Ranitidin-haltiger Arzneimittel aufgrund von Verunreinigungen durch N-Nitrosodimethylamin in der Europäischen Union (EU) momentan ruht (20), wird Cimetidin zur Berechnung herangezogen. Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg i.v. verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 mL Cimetidin à 200 mg/2 mL (21).

Nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation von Nab-Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung erfolgt als i.v. Infusion über 30 Minuten (6).

Doxorubicin

Entsprechend Fachinformation von Doxorubicin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Doxorubicin kann i.v. als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde und als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden (1).

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 (9).

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 i.v. Injektion über eine Dauer von drei bis fünf Minuten (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab deruxtecan	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe) ^a	100,00 €
Prämedikation: Dexamethason 10–20 mg p.o.	2,17 €
Postmedikation: Dexamethason 4–8 mg p.o.	0,72 €
Prä-/Postmedikation: Ondansetron 8 mg i.v.	4,14 €
Infusion: Dauer mindestens 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	20,45 €
Infusion: Dauer mindestens 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	8,30 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösungen (gemäß Hilfstaxe) ^a : Eribulin, Vinorelbin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Doxorubicin ^a , Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD), Epirubicin ^b	100,00 €
<u>Paclitaxel</u> : Dexamethason	2,17 €
<u>Paclitaxel</u> : Dimetinden	3,49 €
<u>Paclitaxel</u> : Cimetidin	1,76 €
Infusion: Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100): Vinorelbin, Nab-Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin	8,30 €
Infusion: Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) Paclitaxel, PLD, Docetaxel	20,45 €
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 (22) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; p.o.: peroral; PLD: Pegyliertes liposomales Doxorubicin Quellen: (22, 23)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 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: 10.02.2025) herangezogen und aufgeführt (23).

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 (22).

Infusionszeiten

Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 20,45 € abrechnungsfähig. Bei Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) ist ein Betrag von 8,30 € abrechnungsfähig (23).

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: 15. Februar 2025).

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 × 20 mg, Pharmazentralnummer [PZN] 13721936, GKV-Kosten pro Packung: 108,60 €) berechnet und mit 2,17 € pro Einheit beziffert.

Die Medikation mit Dexamethason nach der Chemotherapie wird anhand der Packung DEXAMETHASON TAD 4 mg Tabletten (100 × 4 mg, PZN: 13754404, GKV-Kosten pro Packung: 72,37 €) berechnet und mit 0,72 € pro Einheit beziffert.

Die Prämedikation mit Ondansetron wird anhand einer Packung ONDANSETRON B. Braun 2 mg/mL 8 mg Injektionslösung (20 Stück, PZN 9617363, GKV-Kosten pro Packung: 82,83 €) berechnet und mit 4,14 € pro Einheit beziffert.

Prämedikation Paclitaxel

Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 × 20 mg, PZN 13721936, GKV-Kosten pro Packung: 108,60 €) berechnet und mit 2,17 € pro Einheit beziffert.

Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/mL Injektionslösung (5 × 4 mL, PZN 14039916, GKV-Kosten pro Packung: 17,45 €) mit 3,49 € pro Einheit berechnet.

Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 × 2 mL, PZN 4109633, GKV-Kosten pro Packung: 17,63 €) mit 1,76 € pro Einheit veranschlagt.

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab deruxtecán	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder HR- positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe) ^a	1.740,00 €
		Prämedikation: Dexamethason	44,08 bis 264,45 €
		Prämedikation: Ondansetron	144,12 bis 288,25 €
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-Ziffer 02101	20,45 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	136,12 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	2.084,78 bis 2.449,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eribulin	Gesamte Zielpopulation gemäß zu bewertendem Arzneimittel	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^a	3.480,00 €
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^a	5.210,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	432,43 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	5.642,43 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	1.740,00 €
		Prämedikation: Dexamethason	75,59 €
		Prämedikation: Dimetinden	121,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prämedikation: Cimetidin	61,35 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	355,83 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	2.354,22 €
Nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^a	1.740,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	144,42 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	1.884,42 €
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^a	500,00 bis 1.100,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	41,50 bis 91,30 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	541,50 bis 1.191,30 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^a	1.300,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	265,85 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	1.565,85 €
Epirubicin ^b		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^a	1.000,00 bis 1.600,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-Ziffer 02100	83,00 bis 132,80 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Leistungen	1.083,00 bis 1.732,80 €
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 (24). EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen	100.821,86 €	344,78 bis 709,27 €	1.740,00 €	102.906,64 bis 103.271,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation gemäß zu bewertendem Arzneimittel	2.455,45 €	-	-	2.455,45 €
Eribulin		36.304,06 €	-	3.480,00 €	39.784,06 €
Vinorelbin		7.510,74 bis 9.376,96 €	432,43 €	5.210,00 €	13.153,17 bis 15.019,39 €
Paclitaxel		15.534,55 €	614,22 €	1.740,00 €	17.888,77 €
Nab-Paclitaxel		35.474,25 €	144,42 €	1.740,00 €	37.358,67 €
Doxorubicin		1.921,95 bis 2.885,41 €	41,50 bis 91,30 €	500,00 bis 1.110,00 €	2.463,45 bis 4.076,71 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)		36.557,82 €	265,85 €	1.300,00 €	38.123,67 €
Epirubicin		4.685,60 bis 5.147,68 €	83,00 bis 132,80 €	1.000 bis 1.600 €	5.768,60 bis 6.880,48 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle beigelegt (13).

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen im deutschen Versorgungskontext theoretisch 1.613 bis 6.201 Patient*innen in der GKV für die Behandlung mit T-DXd in Frage. Für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, stehen eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Aufgrund der chemotherapieassoziierten Toxizitäten besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer alternativen Therapieoption mit akzeptablem Sicherheitsprofil (10).

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. Aufgrund der überlegenen Studiendaten der DESTINY-Breast04 sowie den durch den G-BA attestierten beträchtlichen Zusatznutzen hat sich T-DXd für das Kollektiv der HR-positiven, HER2-low Patient*innen zum Therapiestandard etabliert. Nationale und internationale Leitlinien belegen dies durch ihren hohen Empfehlungsgrad (25-28). Durch die Erweiterung des Labels auf HR-positive, HER2-ultralow Brustkrebspatient*innen in einer früheren Linie, stellt T-DXd für dieses Patientenkollektiv die erste zielgerichtete Therapie dar. Daneben wird aufgrund von Patient*innen-/Ärzt*innenpräferenzen, Kontraindikationen, indikationsübergreifenden Gründen oder Therapieabbrüchen im Versorgungsanteil der maximale Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht.

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.

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 in Frage 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. Dies beruht auf Effekten der antitumoralen Therapie sowie metabolischen Effekten, die zu Mangelernährung und ungewolltem Gewichtsverlust bei Tumorpatient*innen führen. Tumorkachexie tritt bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig auf und ist durch einen Verlust an Fett- und Skelettmuskelmasse gekennzeichnet (29). Es ist davon auszugehen, dass das Durchschnittsgewicht der weiblichen Patientengruppe unterhalb des Bevölkerungsdurchschnitts liegt und somit eine niedrigere Dosierung und damit ein geringerer Jahresverbrauch zu erwarten sind.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Für die in Abschnitt 3.3 aufgeführten Therapien wurden die Angaben zu Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen den Fachinformationen der jeweiligen Therapien entnommen. Zur Berechnung der Dosierung abhängig vom KG oder der KOF wurde der Mikrozensus in seiner aktuell gültigen Version herangezogen (12). Die Berechnung der KOF erfolgte anhand der Formel von Dubois & Dubois (30). Die Kostenangaben der einzelnen Wirkstoffe und eventueller Prämedikationen entstammen der Lauer-Taxe mit Datenstand vom 15.02.2025. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus den jeweiligen Fachinformationen wurden anhand des aktuellen EBM-Katalogs (Stand 10.02.2025) (23) und der Tragenden Gründe 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) T-DXd berechnet (22). Die Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen bildet die Grundlage der sonstigen GKV-Leistungen (Stand: 15.07.2024) (24).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml (Stand 06/2023) (2023). Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=6c52342f-71d8-4074-b747-64f87d0fc915>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
2. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung (Stand 05/2020) (2020). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024378>. Zugriffsdatum: 24.07.2024.
3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 03/2025.

4. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 01/2023) (2023). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011956>. Zugriffsdatum: 24.07.2024.
5. onkovis GmbH. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 06/2023) (2023). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013830>. Zugriffsdatum: 24.07.2024.
6. ratiopharm GmbH. Fachinformation Pazener 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand 08/2024) (2024). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022783>. Zugriffsdatum: 19.03.2025.
7. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten. Stand 04/2022. (2022). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021049>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
8. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung (Stand 07/2024) (2024). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013020>. Zugriffsdatum: 19.03.2025.
9. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 08/2023) (2023). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023524>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
10. 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. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
11. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2022) (2022). Verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Doxorubicinhydrochlorid%20Teva%202%20mgml%20-%204.pdf?pzn=6581624>. Zugriffsdatum: 23.09.2024.
12. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppe und Geschlecht: Erstergebnisse des Mikrozensus 2021 (2023). Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
13. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zu Jahrestherapiekosten (Modul 3A, Abschnitt 3.3). 2025.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Antiemesis (Version 2.2024) (2024). Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Zugriffsdatum: 19.10.2024.
15. 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.
16. 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.

17. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason AbZ Injektionslösung (Stand 12/2021) (2021). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011421>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, 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. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
19. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (Stand 02/2018) (2018). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022002>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von N-Nitrosodimethylamin (NDMA) (2024). Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S TP/m-r/ranitidin.html. Zugriffsdatum: 19.03.2025.
21. ratiopharm GmbH. Fachinformation Cimetidin H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung (Stand 12/2013) (2013). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010502>. Zugriffsdatum: 15.07.2024.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt) (2024). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10501/2024-05-16_AM-RL-XII_Trastuzumab-deruxtecan_D-990_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 25.09.2024.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2025 (2025). Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf. Zugriffsdatum: 20.02.2025.
24. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (2024). Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr aege/hilfstaxe/2024-07-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_3_3.EV.pdf. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
25. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. (2024). Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
26. 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. J Clin Oncol. 2022;40(26):3088-90.
27. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D. on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Metastatic Breast Cancer

Living Guidelines - ER-positive HER2-negative Breast Cancer, v1.1 May 2023 (2023).
Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>.
Zugriffsdatum: 25.03.2025.

28. 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. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
29. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8491.
30. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.

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 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd)

Enhertu[®] muss von einer Ärztin oder einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht einer Ärztin oder 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–, oder einen HER2-ultralow Tumorstatus, definiert als IHC 0 mit Membranfärbung (IHC >0<1+), 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 von T-DXd).

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu[®] beträgt 5,4 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen 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 von T-DXd). Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen.

Prämedikation

Enhertu® ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von T-DXd); 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 Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31 (entsprechen Tabelle 1 und 2 der Fachinformation von T-DXd) 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 allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0).

Tabelle 3-30: 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 3-31: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD, interstitial lung disease)/ Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	Unterbrechung der Enhertu®-Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann: • 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 3-30). • sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Corticosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von T-DXd).
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	• Enhertu® dauerhaft absetzen. • Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Corticosteroid-Behandlung einleiten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von T-DXd).

Nebenwirkung	Schweregrad		Anpassung der Behandlung
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/L$)		Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen, dann Dosis beibehalten.
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/L$)		- Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen. - Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-30).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/L$ und Körpertemperatur über 38,3 °C oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher		- Enhertu[®] bis zur Rückbildung unterbrechen. - Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-30).
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %		Fortsetzung der Enhertu[®]-Behandlung.
	LVEF 40 % bis 45 %	Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %	- Fortsetzung der Enhertu[®]-Behandlung. - Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.
		Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %	- Enhertu[®]-Behandlung unterbrechen. - Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. - Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu[®] dauerhaft absetzen. - Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu[®]-Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist größer als 20 %		- Enhertu[®]-Behandlung unterbrechen. - Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. - Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %, Enhertu[®] dauerhaft absetzen.
	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz		Enhertu[®] dauerhaft absetzen.
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 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 von T-DXd). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz 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 von T-DXd).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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 einem Arzt/einer Ärztin 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 von T-DXd.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation von T-DXd)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von T-DXd genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation von T-DXd)

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 von T-DXd). 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 Computertomografie (CT), durchzuführen. Die Konsultation einer Pneumologin oder eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Corticosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu[®] muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 3-31 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Corticosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Corticosteroidbehandlung 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 von T-DXd). 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 von T-DXd).

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 von T-DXd).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Vor Beginn der Enhertu[®]-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA [multigated Akquisition] 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 3-31/Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd).

Embryofetale Toxizität

Enhertu[®] kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu[®], auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation von T-DXd).

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

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-Inhibitors 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 von T-DXd).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation von T-DXd)

Die gemeinsame Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, CYP3A und P-gp, oder mit Itraconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ungefähr 10–20 %) Anstieg der Expositionen gegenüber 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 von T-DXd).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation von T-DXd)

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Enhertu®-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Enhertu®-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Enhertu®-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

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

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 ihre Ärztin/ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Enhertu® oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Enhertu® schwanger wird, wird eine strenge Überwachung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob 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 Enhertu®-Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung mit Enhertu® für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität mit 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 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu® kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

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

Enhertu® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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 Fatigue, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von T-DXd).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation von T-DXd)

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 Produktinformation 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 von T-DXd).

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 (EURD-Liste) – 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 European Medicines Agency
- 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. Vor der Markteinführung von T-DXd in jedem Mitgliedstaat muss der MAH den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal, Therapiepass für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für Medikationsfehler bedingt durch Produktverwechslungen) einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf folgendes ab:

- I) frühzeitige Erkennung einer ILD/Pneumonitis, um eine sofortige angemessene Behandlung zu ermöglichen und eine Verschlimmerung der Erkrankung zu verhindern,
- II) Verbesserung des Bewusstseins von Ärzt*innen und medizinischem Fachpersonal für das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Produktverwechslungen aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Trastuzumab-haltiger Produkte und von Trastuzumab emtansin

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem T-DXd in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie T-DXd verabreichen bzw. erhalten, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

I) Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis

Der Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal enthält folgende Hauptelemente:

- Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse der durch T-DXd 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 T-DXd erhalten
- Genaue Beschreibung der Behandlung von ILD/Pneumonitis bei Patient*innen, die mit T-DXd behandelt werden, einschließlich Anleitung zur Unterbrechung, Reduzierung und zum Absetzen der Behandlung bei ILD/Pneumonitis

- Erinnerung für Ärzt*innen/das medizinische 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/medizinischen Fachpersonal einholen sollte (z. B. die Symptome, auf die zu achten ist; die Wichtigkeit, geplante Termine einzuhalten)
- Erinnerung für Ärzt*innen/das medizinische Fachpersonal, der Patientin oder dem Patienten den Therapiepass auszuhändigen, einschließlich des Hinweises, dass die Patientin oder der Patient den Therapiepass jederzeit mit sich tragen sollte

II) Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern

Der Leitfaden für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal enthält folgende Hauptelemente:

- Warnhinweis für Ärzt*innen/medizinisches Fachpersonal wegen eines potenziellen Verwechslungsrisikos zwischen Enhertu® (T-DXd) und anderen Trastuzumab-haltigen Arzneimitteln und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyra (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® (T-DXd) und anderen Trastuzumab-haltigen Produkten und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyra (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

III) Therapiepass

Der Therapiepass enthält folgende Hauptelemente:

- Beschreibung der wichtigen Risiken von ILD/Pneumonitis in Zusammenhang mit der Anwendung von T-DXd
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis und Hinweise, wann die Patient*innen sich an Ärzt*innen/das medizinische Fachpersonal wenden sollten
- Kontaktdaten der Ärztin oder des Arztes, der T-DXd verordnet

- Querverweis auf Packungsbeilage.

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 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 3-32: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Linksventrikuläre Dysfunktion
Wichtige potenzielle Risiken	Embryofetale Toxizität Medikationsfehler durch Produktverwechslung
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung Langzeitsicherheit

Tabelle 3-33: 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	Die folgenden Faktoren von Interesse wurden identifiziert: Alter <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; in Japan vs. außerhalb Japans behandelte Patient*innen; Dosis >6,4 vs. ≤6,4 mg/kg; mäßige/schwere Nierenfunktionseinschränkung zu Baseline vs. keine Nierenfunktionseinschränkung; Vorhandensein von Lungenkomorbiditäten (ja vs. nein; Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, frühere ILD/Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungenemphysem oder Strahlenpneumonitis); und Zeit seit Erstdiagnose von >4 Jahren vs. ≤4 Jahren.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</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 Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Die Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und Patientenkarte
ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease); RMP: Risikomanagementplan; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan.	

Tabelle 3-34: 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, für die eine Warnung vor Kardiomyopathie besteht, beobachtet. In klinischen Studien mit T-DXd wurde in seltenen Fällen eine Verringerung der LVEF beobachtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation <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 der LVEF-Abnahme sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; T-DXd: Trastuzumab deruxatecan.	

Tabelle 3-35: 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	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.6 der Fachinformation <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. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; T-DXd: Trastuzumab deruxatecan.	

Tabelle 3-36: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Es wurde über Medikationsfehler zwischen Trastuzumab (d. h. Herceptin) und Trastuzumab emtansin (d. h. Kadcyla) berichtet. 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.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.6 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
T-DXd: Trastuzumab deruxitecan.	

Tabelle 3-37: Fehlende Informationen – Anwendung bei Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	T-DXd wurde nicht bei Proband*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Basierend auf einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse nimmt die Clearance des freigesetzten Wirkstoffs von T-DXd mit steigender Aspartat-Aminotransferase und steigendem Gesamtbilirubin ab.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<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 Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
T-DXd: Trastuzumab deruxitecan.	

Tabelle 3-38: Fehlende Informationen – 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 Risikokommunikation:</u> Keine <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
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 gegebenenfalls 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 Produktinformation und dem RMP von T-DXd entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 03/2025.
2. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Produktinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 31.03.2025.
3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. EU Risk Management Plan for Enhertu (Trastuzumab Deruxtecan/T-DXd). Version 9.0. Stand 26.02.2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-39 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-39 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 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 Schwangerschafts-status	Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Enhertu®-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. (Seite 3, Abschnitt 4.6)	Ja
6	HER2-Status	HER2-low- oder HER2-ultralow-Brustkrebs Patienten, die mit Trastuzumab deruxtecán behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-low oder -ultralow-Tumorstatus aufweisen, definiert durch einen Wert von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, oder einen HER2-ultralow Tumorstatus, definiert als IHC 0 mit Membranfärbung (IHC > 0 < 1+), 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	Enhertu ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. 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

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5-HT ₃ : 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 März 2025 entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-39, 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 3-39 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Angaben basieren auf der EBM-Version von Q1/2025 (2).

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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 03/2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2025 (2025). Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf.
Zugriffsdatum: 20.02.2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-40 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-40: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend, da es sich bei Trastuzumab deruxtecán im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht um ein erstmalig in Verkehr gebrachtes Arzneimittel handelt.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.