

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Datopotamab deruxtecan (Datroway®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem
HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine
endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie
im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben*

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	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	65
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	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	95
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	100
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	120
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	123
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	126
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	127
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	129
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	129
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	137
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	138
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	138
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	141
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	142
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	142
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	142
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	145

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	145
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	148

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien.....	19
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien.....	20
Tabelle 3-3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach immunhistochemischer Klassifikation.....	22
Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms für Deutschland (ICD-10 C50).....	33
Tabelle 3-5: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen insgesamt und für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2015 bis 2020.....	34
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2022.....	36
Tabelle 3-7: Vorausberechnung der Inzidenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2023 bis 2025.....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-9: 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.....	43
Tabelle 3-10: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I–III in das UICC-Stadium IV übergehen.....	44
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient*innen aus den UICC-Stadien I–III, die im Jahr 2025 ein lokoregionäres Rezidiv erleiden.....	45
Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der GKV-Zielpopulation – Ansatz A.....	51
Tabelle 3-13: ATC- und OPS-Codes HER2-gerichteter Wirkstoffe mit Zulassung in der Indikation des HER2-positiven Brustkrebs im Jahr 2022.....	56
Tabelle 3-14: ATC- und OPS-Codes endokrinbasierter Wirkstoffe mit Indikation im HR-positiven Mammakarzinom.....	57
Tabelle 3-15: ATC- und OPS-Codes von Wirkstoffen mit Anwendung im metastasierten Brustkrebs im Jahr 2022.....	58
Tabelle 3-16: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation aus einer GKV-Routinedatenanalyse – Ansatz B.....	63
Tabelle 3-17: Geschätzte Entwicklung der GKV-Zielpopulation für Deutschland für die Jahre 2025 bis 2030.....	65
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	66
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	77

Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	95
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	101
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	110
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	115
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	121
Tabelle 3-26: Dosisreduktionsschema	130
Tabelle 3-27: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	131
Tabelle 3-28: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	139
Tabelle 3-29: Wichtiges identifiziertes Risiko – ILD/Pneumonitis	140
Tabelle 3-30: Wichtiges identifiziertes Risiko – Keratitis	140
Tabelle 3-31: Wichtiges potenzielles Risiko – Embryofetale Toxizität	141
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	143
Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	147

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Überblick über die derzeit regelhaft empfohlenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet	26
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019/2020 je 100.000.....	34
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. und 8. Auflage TNM) für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2019 bis 2020	35
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2020/2021 je 100.000 (alter Europastandard)	35
Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz A.....	41
Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz B.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
Abs.	Absatz
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie
AI	Aromatase-Inhibitor
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
AST	Aspartat-Transaminase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRCA	BReast CAncer
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
ClCr	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom-P450
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
Dato-DXd	Datopotamab deruxtecan
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	In der Europäischen Union festgelegte Stichtage (European Union Reference Dates)

Abkürzung	Bedeutung
FB	Festbetrag
G	Grad (Grading)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
is	In situ
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	International Unit
IVD	In-vitro-Diagnostik
KG	Körpergewicht
Ki67	Kiel-Antigen Nr. 67
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
M	Metastasen
M1Q	Mindestens ein Quartal
M2Q	Mindestens zwei Quartale
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MBC	Metastasierter Brustkrebs (Metastatic Breast Cancer)
mi	Mikrometastasen
N	Lymphknoten (Nodi lymphatici)
NCI	National Cancer Institute

Abkürzung	Bedeutung
NCT	National Clinical Trial
NK1	Neurokinin-1
OATP	Organo-Anion-Transporter-Polypeptid
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PL	Gebrauchsinformation für (den) Patienten (Patient Leaflet)
PgR	Progesteronrezeptor
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SERD	Selektiver Estrogenrezeptor Degradier
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SG	Sacituzumab govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
T	Primärtumor (Tumor)
TB01	TROPION-Breast01
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Dreifach negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
TROP2	Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen 2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2)

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VK	Verkaufspreis
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Datopotamab deruxtecan (Datroway[®], Dato-DXd) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-Typ (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Dato-DXd wird laut Festlegung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach Vortherapie und Histologie der Patient*innen differenziert:

- **Teilpopulation a):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0¹ (Immunhistochemie [IHC] 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:

¹ Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)

- **Teilpopulation b):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:

- Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

- **Teilpopulation c):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:

- Sacituzumab govitecan (SG)

oder

- T-DXd (nur für Patient*innen mit HER2-low Tumorstatus)

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 0).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dato-DXd fand am 28. März 2024 (2024-B-016) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Dabei wurde vom G-BA je Teilpopulation folgende zVT bestimmt (2):

- **Teilpopulation a):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0¹ (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - Capecitabin
 - oder
 - Eribulin
 - oder
 - Vinorelbin
 - oder
 - Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)
- **Teilpopulation b):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - T-DXd

¹ Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

- **Teilpopulation c):** Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - SG
 - oder
 - T-DXd (nur für Patient*innen mit HER2-low Tumorstatus)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) folgt der Festlegung der zVT.

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 in Abschnitt 3.1 beruhen auf der aktuell gültigen Fachinformation von Dato-DXd und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-016) mit dem G-BA (1, 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. Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April 2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-016 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.

Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (1).

Definition und Krankheitsbeschreibung

Brustkrebs (Mammakarzinom) beschreibt bösartige Neubildungen der Brustdrüse (2, 3). Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, die sich in vier Brustkrebstypen aufteilen lässt, die in Tabelle 3-3 näher beschrieben sind. Mit 74.512 Neuerkrankungen im Jahr 2022 handelt es sich beim Mammakarzinom um die häufigste Krebsart bei Frauen in Deutschland. Bei Männern tritt Brustkrebs sehr selten auf. In Deutschland erkrankten im Jahr 2022 694 Männer an Brustkrebs (4).

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

Pathogenese

Die Pathogenese von Brustkrebs ist multifaktoriell. Sie wird sowohl durch genetische als auch durch erworbene Risikofaktoren begünstigt. Das Lebenszeitisiko, welches die Wahrscheinlichkeit im Laufe eines Lebens mindestens einmal von einer bestimmten Krankheit betroffen zu sein beschreibt, liegt für Brustkrebs bei Männern bei 0,001 % (absolut 1 von 750) und bei Frauen bei 13,2 % (1 von 8). Mit steigendem Alter steigt das Risiko und ist bei Frauen im Alter von 70 Jahren bis zu siebenmal höher als bei Frauen im Alter von 30 Jahren (3, 6–11).

Hormonelle, genetische und lebensstilbedingte Einflussfaktoren sind außerdem von Bedeutung. So sind hormonelle Risikofaktoren z. B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine späte oder keine Schwangerschaft und eine langfristige postmenopausale Hormonersatztherapie. Dahingegen sind Schwangerschaften und eine lange Stillzeit mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert (7–9).

Genetische Einflussgrößen, die eine wichtige Rolle spielen, sind die Brustkrebssuszeptibilitätsgene. Dabei sind besonders Keimbahnmutationen in den Tumorsuppressorgenen BReast CAncer 1 und 2 (BRCA1/2), Partner and Localizer of BRCA2 (PALB2) oder RAD51C hervorzuheben, die mit einem hohen Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Genetische Mutationen, insbesondere im BRCA2-Gen, sind auch bei Männern relevante Risikofaktoren. Eine familiäre Vorgeschichte mit gehäuftem Auftreten von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen, insbesondere in jungen Jahren, innerhalb eines Familienstamms, kann auf eine genetische Prädisposition hinweisen (6–9, 11).

Lebensstilbedingte Einflussgrößen sind Risikofaktoren, die mit einem ungesunden Lebensstil assoziiert sind. Dies sind unter anderem Bewegungsmangel, Übergewicht (Adipositas), Typ II Diabetes mellitus, eine fettreiche Ernährung sowie ein hoher Konsum von Alkohol und von Nikotin (9). Außerdem gilt eine Bestrahlung der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter, z. B. im Rahmen einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung, als Risikofaktor. Zudem ist eine hohe mammografische Dichte, also ein großer Anteil von drüsen- und bindegewebigem Gewebe in der Brust im Verhältnis zum Fettgewebe, ein Faktor, der das Erkrankungsrisiko erhöht (7, 8).

Klinische Symptome

In frühen Stadien der Erkrankung verläuft diese meist symptomlos. Schreitet die Erkrankung fort, so treten erste Symptome häufig lokal auf. Diese sind z. B. tastbare Knoten, Hautveränderungen an den Stellen, unter denen der Tumor lokalisiert ist, Einziehung der Haut, Veränderungen der Kontur bis hin zu Asymmetrie der Brust, neu aufgetretene Einziehung der Brustwarze, Sekretion oder Blutung aus der Brustwarze auf der betroffenen Seite, Hautrötungen und Überwärmung sowie tastbar vergrößerte Lymphknoten in der Achselhöhle oder oberhalb des Schlüsselbeins auf der betroffenen Seite. Die fortschreitende Erkrankung kann zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung führen. Symptome, die aufgrund von Metastasen auftreten, 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 dem Brustfell, Gelbsucht und

Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen (12).

Diagnostik und molekularpathologische Typisierung

Screening und Diagnostik

Durch die große Häufigkeit von Brustkrebserkrankungen bei Frauen und dem altersbedingten Anstieg besteht für Frauen ab 30 Jahren die Empfehlung für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen, wie das regelmäßige Abtasten der Brust, sowie für Frauen zwischen 50 und 75 Jahren die Teilnahme am Nationalen Mammografie-Screening-Programm (13, 14). Frauen mit genetischer Disposition soll außerdem ein entsprechender Gentest angeboten werden. Bei bestätigter BRCA1-, BRCA2- oder RAD51C-Mutation wird die Tastuntersuchung bereits ab 25 Jahren und die Mammografie ab 40 Jahren empfohlen. Zudem sollten bei Frauen mit diesen Mutationen ab dem 25. Lebensjahr regelmäßige Ultraschalluntersuchungen sowie Magnetresonanztomografien durchgeführt werden (13, 15).

Initialdiagnostik

Bei Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung sollte der Befund neben der klinischen Untersuchung durch bildgebende Verfahren wie Mammografie, Mammasonografie oder Magnetresonanztomografie sowie durch histologische Untersuchung von Gewebebiopsien abgesichert werden (16). Bestätigt sich der Verdacht, sollen Gewebebiopsien helfen, weitere Aussagen zur Risikoeinstufung des Tumors zu treffen.

Eine erste Einschätzung hinsichtlich Aggressivität bzw. Wachstumsgeschwindigkeit des Brustkrebses gibt der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes, auch Grad oder Grading (G) genannt, (G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert). Eine schlechtere Tumorgewebedifferenzierung, welche sich durch eine starke Unterscheidung vom umliegenden gesunden Brustgewebe zeigt, ist mit einer höheren Wachstumsrate und somit auch mit einer höheren Aggressivität des Tumors verbunden (13).

Die molekularpathologische Klassifikation basiert auf dem genetischen Profil der Krebszellen durch eine Einteilung in molekulare Subtypen, abhängig davon, ob diese bestimmte Gene exprimieren (siehe auch Unterabschnitt Molekularpathologische Typisierung).

Außerdem können Ausbreitungsdiagnostik und Staginguntersuchungen, also die Bestimmung eines möglichen Lymphknotenbefalls mittels Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und Computertomografie bzw. Skelettszintigrafie zur Detektion von Metastasen, zur Bestimmung des Tumorstadiums beitragen.

Stadieneinteilung

Die Einstufung in Krankheitsstadien wird auf Grundlage der Ergebnisse aus der oben genannten Diagnostik vorgenommen. Sie erfolgt anhand der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation maligner Tumoren, die in Zusammenarbeit mit der Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben wird (17). Diese Klassifikation entspricht der des Manual for Staging of Cancer des American Joint Committee on Cancer (AJCC).

In Tabelle 3-1 ist die Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß den UICC/AJCC-TNM-Kriterien zusammengefasst. Die Beurteilung basiert auf der Ausdehnung des Primärtumors (T, Tumor), der Beteiligung benachbarter Lymphknoten (N, Nodi lymphatici) sowie dem Ausmaß der Metastasierung (M, Metastasen). Die korrespondierenden UICC-Stadien gemäß der aktuellen 8. Auflage der UICC/AJCC-TNM-Kriterien sind in Tabelle 3-2 dargestellt. Für das metastasierte Stadium (UICC-Stadium IV) haben sich zwischen der 7. und der 8. Auflage keine Änderungen ergeben.

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

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

Klassifikation	Tumor
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
Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; is: In situ; M: Metastasen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (13)	

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

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

UICC-Stadium	8. Edition		
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
Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; is: In situ; M: Metastasen; mi: Mikrometastasen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (13)			

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Dato-DXd umfasst Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (1). Gemäß der vorstehenden Klassifizierung befinden sich Patient*innen mit metastasierter Erkrankung sämtlich im Stadium IV, während sich eine inoperable Erkrankung nicht eindeutig einem bestimmten UICC-Stadium zuordnen lässt.

Molekularpathologische Typisierung

Die molekularpathologische Typisierung anhand von Gewebematerial kann eine zusätzliche Unterstützung für individuelle Therapieentscheidungen darstellen. So wird zwischen vier Brustkrebstypen unterschieden: Luminal A-Typ, Luminal B-Typ, HER2 und Basal-ähnlicher-Typ. Die Grundlage hierfür bildet der Genexpressionstyp, also die Aktivierung oder Deaktivierung bestimmter Gene im Tumor (18). Da die Anwendung entsprechender Genexpressionstests 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/oder PgR-positiv HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Ki67 niedrig Meist G1
Luminal B-Typ	<u>HER2-negativ Luminal B-Typ:</u> ER- und/oder PgR-positiv HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Ki67 hoch G2–G3
	<u>HER2-positiv Luminal B-Typ:</u> ER- und/ oder PgR-positiv HER2-positiv (IHC 2+/ISH+ oder IHC 3+) Ki67 hoch oder niedrig
HER2-Typ	ER- und PgR-negativ HER2 überexprimiert oder amplifiziert (IHC 2+/ISH+ oder IHC 3+)
TNBC	ER- und PgR-negativ HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)
Abkürzungen: ER: Östrogenrezeptor; G: Grad; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; Ki67: Kiel-Antigen Nr. 67; PgR: Progesteronrezeptor; TNBC: Dreifach negativer Brustkrebs Quelle: (13)	

In der inoperablen oder metastasierten Situation ist in der klinischen Praxis vor allem die Bestimmung des HR-Status und des HER2-Status relevant – falls möglich auch anhand von Metastasengewebe. HR und HER2 gelten als wichtige Biomarker für die individuelle Therapieentscheidung und sind die Hauptprädiktoren für das Krankheitsverhalten (19).

Die Bestimmung des Gratings, des HR- und HER2-Status und der Kiel-Antigen Nr. 67 (Ki67)-Proliferation sollten für alle invasiven Mammakarzinome durchgeführt werden, da sie essenziell für die Therapieplanung ist (13). Auf Basis dessen kann auf den molekularpathologischen Subtyp geschlossen werden. So handelt es sich beispielsweise bei einem HR-positiven, HER2-negativen Tumor mit niedriger Ki67-Proliferation und Grading G1 meist um einen Luminal-A-Tumor.

Der Ki67-Faktor dient zusammen mit Grading, HR-Status und HER2-Status als Marker für die Risikobestimmung, da er Rückschlüsse auf das Wachstumsverhalten von Krebszellen zulässt. Besonders für die Abwägung der Notwendigkeit einer Chemotherapie ist er daher von Bedeutung (19).

HER2 als Biomarker

HER2 ist ein relevanter Biomarker in der Behandlung von Brustkrebspatient*innen. Der HER2-Rezeptor gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren, die zahlreiche Prozesse des Zellwachstums, der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung, der Zellmigration und Apoptose regulieren (13).

Etwa 70–80 % der Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs gelten nach bislang geltender internationaler Klassifizierung der American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) als HER2-negativ; die übrigen Patient*innen (ca. 20–30 %) werden als HER2-positiv eingestuft (5, 20–24). Aufgrund neuer Therapieoptionen mit T-DXd wurde im Bereich HER2-negativ eine neue Klassifikation eingeführt, anhand derer sich bei 48–57 % der HER2-negativen Patient*innen ein HER2-low Status feststellen lässt (5, 20, 25). Die Differenzierung zwischen HER2-0 und HER2-low basiert auf dem IHC-Status, welcher die Expression des HER2-Rezeptors quantifiziert. Laut neuer Klassifikation wird ein IHC-Score von 0 als HER2-0 klassifiziert. Ein IHC-Score von 1+ wird als HER2-low klassifiziert. Der IHC-Score 2+ liefert kein eindeutiges Ergebnis, weshalb zusätzlich eine Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus mithilfe einer In-situ-Hybridisierung (ISH) durchgeführt werden muss. Fällt diese Testung negativ aus (ISH-), werden die Patient*innen als HER2-low eingestuft, bei positivem Ergebnis (ISH+) als HER2-positiv. Die nun in HER2-0 und HER2-low aufgeteilten Patient*innen galten laut bislang geltender Klassifizierung als HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-). IHC-Scores ab 3+ gelten als HER2-positiv (13, 26).

HR als Biomarker

HR sind Bindungsstellen auf oder in Zellen, die Signale von außen aufnehmen und so das Zellwachstum steuern. Ähnlich wie gesunde Brustdrüsenzellen besitzen auch viele Brustkrebszellen Rezeptoren für die weiblichen Hormone Östrogen und Progesteron. Das Wachstum der HR-tragenden Zellen wird durch diese Hormone entsprechend gefördert. Bei einem Großteil der Brustkrebspatient*innen (etwa 70–80 %) liegt ein positiver HR-Status vor, also eine erhöhte Expression dieser Rezeptoren im Tumorgewebe (20–22, 27). Von den Patient*innen mit HER2-negativem Status liegt bei ca. 77–88 % ein positiver HR-Status vor (20, 22). Diese Patient*innen profitieren folglich von antihormonell wirksamen Medikamenten (den sogenannten endokrinen Therapien), die die Hormonbildung oder die Hormonwirkung und damit das Wachstum der Krebszellen unterdrücken.

Therapieziele

Generell hängen die Therapieziele in der Indikation Mammakarzinom entscheidend vom Stadium bei der Diagnose ab. Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom kann lediglich palliativ behandelt werden. Palliativmedizin ist nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ein „Konzept zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung assoziiert sind“ (27). Eine palliativ intendierte Therapie ist Teil eines palliativmedizinisch ausgerichteten Behandlungskonzepts und sollte deshalb diese Ziele berücksichtigen (13).

Neben der Verlangsamung der Krankheitsprogression ist das wichtigste Ziel einer medikamentösen Krebstherapie in der metastasierten Situation der Erhalt der Lebensqualität. Eine verlangsamte Krankheitsprogression sowie eine Stabilisierung der Lebensqualität kann durch eine Symptomkontrolle mittels einer medikamentösen Krebstherapie erreicht werden. Hier sind die therapiebedingten Belastungen zu berücksichtigen. Bis zur Einführung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (Antibody-Drug Conjugate, ADC) waren Chemotherapiesequenzen der Behandlungsstandard für das vorliegende Anwendungsgebiet. Chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen beinhalten sowohl akute Toxizitäten wie Übelkeit, Emesis oder Alopezie als auch langfristige Toxizitäten wie Fatigue, sensorische Polyneuropathie oder Amenorrhö. Langfristige Toxizitäten sind nicht nur potenziell langfristig lebensqualitätseinschränkend, sondern können sogar lebensbedrohlich sein, wie im Falle einer sekundären Leukämie oder Herzinsuffizienz (13). Die Reduktion von Toxizitäten ist daher eines der wichtigsten Ziele bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen. ADC sind neue Therapieoptionen, welche aufgrund einer höheren Tumor-Selektivität das Risiko von Nebenwirkungen gegenüber klassischen Chemotherapien vermindern können. Trotz des verbesserten Sicherheitsprofils, können sowohl akute Toxizitäten wie Übelkeit oder Alopezie als auch langfristige Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder Fatigue den ADC zugeordnet werden. Im Fall der ADC können diese Toxizitäten in der Regel früh erkannt werden und sind dann gut handhabbar, außerdem treten sie seltener auf als bei Chemotherapien (13, 28). Allerdings besteht weiterhin das Ziel, nebenwirkungsarme Therapien für die betroffenen Patient*innen bereitzustellen.

Vor der Therapieentscheidung sollte daher eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patient*innen, des zu erwartenden Nutzens durch die medikamentöse Krebstherapie und der Tolerabilität von möglichen therapieassoziierten Toxizitäten erfolgen. Während der Therapie sollte die Situation regelmäßig unter Einbeziehung der Patient*innen und betroffenen Angehörigen neu bewertet und gegebenenfalls angepasst werden.

Zusätzlich sollte eine Bewertung der Therapietreue (auch Compliance genannt) vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patient*innen, bei schlechtem Allgemeinzustand oder relevanten Komorbiditäten bzw. Zweitmalignomen) stattfinden. Zur Gesamtevaluation zählt die regelmäßige Beurteilung der Lebensqualität, der objektiv messbaren Nebenwirkungen oder der Schädigungen und der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung, des Allgemeinzustands und der tumorbedingten Symptome (11). Im Mittelpunkt steht die Abwägung zwischen einer möglichst lebensverlängernden Krebstherapie und einer palliativmedizinischen Betreuung oder Mitbetreuung der Patient*innen in einer nicht heilbaren Therapiesituation (13).

Prognose

Die Prognose wird anhand des UICC-Stadiums abgeleitet und hängt zudem entscheidend vom immunhistochemischen bzw. molekulopathologischen Subtyp und den damit einhergehenden Behandlungsmöglichkeiten ab (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Beim metastasierten Brustkrebs bedingen auch der Ort und die Anzahl der Metastasen, die Zeit zwischen Diagnose und

Metastasierung, die Art und Anzahl der Vortherapien, das Alter und bestehende Komorbiditäten die Prognoseabschätzung der Patient*innen (29).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit reduziert sich mit zunehmendem UICC-Stadium. Bei metastasiertem Brustkrebs (UICC-Stadium IV) sind die Prognosen besonders ungünstig (3). Die relative 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient*innen im Stadium IV beträgt 73,8 %, während die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lediglich bei 28,3–33 % liegt (3, 5). Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nach der Diagnose von Metastasen liegt bei 28–34 Monaten (5, 29).

Zwischen den unterschiedlichen molekularpathologischen Subgruppen unterscheiden sich die Prognosen noch einmal deutlich. In der metastasierten Situation wird in Abhängigkeit des HR-Status sowie des HER2-Status (nach bislang geltender internationaler ASCO/CAP-Klassifizierung) zwischen drei therapierelevanten Kategorien unterschieden: 1.) HER2-positiv, 2.) HR-positiv, HER2-negativ und 3.) HR-negativ, HER2-negativ (auch als dreifach negativer Brustkrebs [Triple Negative Breast Cancer, TNBC] bezeichnet) (24, 30). Patient*innen mit positivem HER2-Status haben aufgrund ihres Tumor-Subtyps eine besonders aggressive Erkrankung, können aber mittlerweile zielgerichtet mit einer anti-HER2-Therapie behandelt werden und haben daher bessere Überlebensprognosen als vor der Einführung der anti-HER2-gerichteten Therapie, (13) (siehe Abschnitt 3.2.2). Das mediane OS bei Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und einer vorherigen anthrazyklin- oder taxanbasierten Chemotherapie beträgt nur etwa 7,6–15,9 Monate (31–36).

Therapieoptionen für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs

Abbildung 3-1 gibt einen Überblick über die derzeit regelhaft empfohlenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die im Folgenden ausführlicher beschrieben werden.

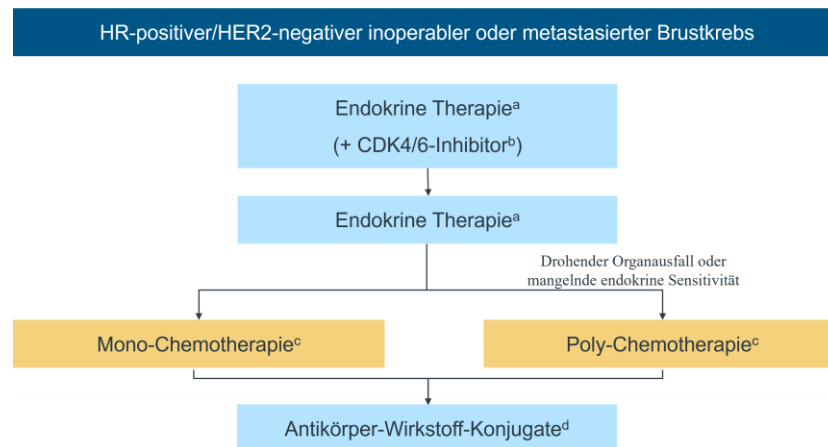


Abbildung 3-1: Überblick über die derzeit regelhaft empfohlenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet

a: Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) oder Fulvestrant

b: Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib

c: Taxane, Anthrazykline, Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, platinbasierte Chemotherapeutika

d: T-DXd entsprechend der Fachinformation, SG entsprechend der Fachinformation

Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor, T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; SG: Sacituzumab govitecan

Quelle: modifiziert nach (37)

Endokrine Therapieoptionen

Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs sollen zunächst bevorzugt zunächst mit einer endokrinen Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK)4/6-Inhibitor behandelt werden(13, 15, 37–40). Es kann eine Kombinationstherapie aus einer endokrinen bzw. endokrinbasierten Behandlung – beispielsweise mit einem Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) oder Fulvestrant – und einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) verabreicht werden. Nach Abschluss der initialen endokrinen Therapie sollte eine weitere endokrine Behandlung erfolgen. Alternativ kann zunächst eine Monotherapie durchgeführt und anschließend eine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor angeschlossen werden.. Eine alleinige endokrine Monotherapie wird nur bei schlechtem Allgemeinzustand und/oder bei Komorbiditäten empfohlen, die eine Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren nicht zulassen. Für prä- bzw. perimenopausale Patient*innen wird eine zusätzliche ovarielle Suppression mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga in Kombination mit Tamoxifen empfohlen (13). Patient*innen mit bestimmten Mutationen stehen nach Ausschöpfen der endokrinen Therapieoptionen einige zielgerichtete Therapien zur Verfügung (11).

Chemotherapieoptionen

Bei Nicht-Ansprechen auf eine endokrine Therapie oder nach Ausschöpfen verfügbarer endokriner Behandlungsmaßnahmen und nachfolgender endokriner Resistenz ist eine Chemotherapie indiziert (13), welche in der Regel in der Drittlinie erfolgt. Monotherapien

sollen gegenüber Polychemotherapien aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit bevorzugt werden. Sofern die Patient*innen in der adjuvanten Therapie noch keine anthrazyklin- oder taxanbasierte Therapie erhalten haben, sollen diese primär eingesetzt werden. Weitere Optionen stellen Taxane in Kombination mit Bevacizumab oder Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab dar. Als Monotherapien werden primär die Wirkstoffe Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin und platinbasierte Agenzien empfohlen. Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Gegebenheiten gibt es allerdings keine bevorzugte Empfehlung eines bestimmten Regimes (11, 13, 15, 37–39, 41). Bei einem hohen Behandlungsdruck mit raschem Tumorwachstum, aggressivem Tumorverhalten und schwerer Organdysfunktion, die einen lebensbedrohlichen Zustand verursachen (viszerale Krise), können Polychemotherapien eingesetzt werden.

Zielgerichtete Therapieoptionen

Nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie(n) nach endokriner Resistenz werden ab der vierten Linie die ADC T-DXd und SG empfohlen. Für erwachsene Patient*innen mit einem inoperablen oder metastasierten HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ist das ADC T-DXd zugelassen (42). Der G-BA hat einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber den in den Leitlinien empfohlenen Chemotherapien anerkannt (43). Metastasierte HR-positive und HER2-negative Patient*innen, die eine endokrinbasierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, können zudem in Deutschland in der Fünfflinie eine zielgerichtete Therapie mit dem ADC SG erhalten (44). Der G-BA erkannte SG im zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber den von den Leitlinien empfohlenen Chemotherapien an (vgl. auch Abschnitt 3.1.2) (45).

Bei der Wahl einer geeigneten Therapie sollten neben dem HR-Status und dem HER2-Status auch individuelle Faktoren, wie die Behandlungshistorie und Toxizitäten, ggf. die Länge des rezidivfreien Intervalls nach Ende der adjuvanten Therapie und die Länge des progressionsfreien Intervalls der vorangegangenen Therapie sowie die Aggressivität der Erkrankung, berücksichtigt werden. Nicht zuletzt sind auch die persönlichen Erwartungen und Präferenzen der Patient*innen zu beachten (11).

Zusammenfassend stellt das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom eine histologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch heterogene Erkrankung dar, die nur palliativ behandelt werden kann. Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Dato-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der

Erkrankung erhalten haben. Die Patient*innen in der Zielpopulation befinden sich in einem therapeutischen Setting, in dem die Krankheit auch nach einer Drittlinientherapie weiter fortschreitet. Die Patient*innen in der Zielpopulation von Dato-DXd haben deshalb, in diesem palliativen Therapiekontext, neben den sonst verfügbaren, teilweise limitierten Therapieoptionen und trotz der Verfügbarkeit von ADC weiterhin einen erhöhten Bedarf für die Erhaltung ihrer Lebensqualität und für eine wirksame und gut verträgliche Therapiealternative. Dato-DXd stellt eine neue, gut verträgliche Therapie für Patient*innen in dieser Therapiesituation dar, die sich positiv auf die Lebensqualität der Patient*innen auswirkt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare und tödliche Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Brustkrebstyp (1, 13).

Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HER2-negativem Brustkrebs existierten in Deutschland bis zur Zulassung von Dato-DXd zwei spezifische, zielgerichtete Therapieoptionen. Dabei handelt es sich um T-DXd für Patient*innen mit HER2-low Status (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-), die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist und um SG für HER2-negative Patient*innen nach bislang geltender internationaler ASCO/CAP-Klassifizierung (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-), die eine endokrinbasierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (24). Abgesehen von diesen beiden Optionen stehen ausschließlich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Aufgrund der chemotherapieassoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität mit einem kurzen progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival; PFS) und keiner relevanten Verlängerung des OS durch die Chemotherapien, wurden die ADC T-DXd und SG entwickelt, welche dank einer höheren Tumor-Selektivität eine bessere Balance im Effektivitäts- und Sicherheitsprofil aufweisen. Da auch diese Therapien mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Alopezie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder Fatigue einhergehen können, die die Lebensqualität der Patient*innen erheblich beeinträchtigen, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen mit einem gleichzeitig günstigen und gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

Eines der wichtigsten Therapieziele für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ist, neben der herausfordernden Verlangsamung der Krankheitsprogression, der Erhalt der Lebensqualität. Eine Symptomkontrolle, die Verlängerung der Zeit eines guten Allgemeinzustands und/oder die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Progression sollen erreicht werden, damit die Lebensqualität möglichst lange erhalten bleibt. Der Erhalt der Lebensqualität ist besonders wichtig, da die Erkrankung selbst sowie die psychischen Belastungen und Nebenwirkungen der Krebstherapie große Herausforderungen darstellen. Ein weiteres zentrales Therapieziel ist die Verbesserung der Verträglichkeit der Krebstherapie im Vergleich zu bestehenden Chemotherapien.

Limitationen der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten

Die chemotherapeutischen Optionen, die Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine zusätzliche Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhalten haben, zur Verfügung stehen, sind mit hohen Toxizitäten assoziiert, was den Behandlungserfolg dieser Therapien stark limitiert und die Lebensqualität von Patient*innen mitunter enorm einschränkt. Viele dieser Nebenwirkungen treten unmittelbar während der Behandlungszyklen auf und können auch als Spätfolgen nach Beendigung der Chemotherapie bestehen bleiben (13). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Patient*innen unter Capecitabin-Monotherapie sind unter anderem gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, das Hand-Fuß-Syndrom und kardiotoxische Symptome (46, 47). Eine Therapie mit Vinorelbin kann mit Alopezie, Störungen des Blutsystems in Form von Anämie und Knochenmarksdepression mit sowohl Neutropenie als auch Thrombozytopenie, neurologischen Störungen wie einem Verlust der tiefen Sehnenreflexe und gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation einhergehen. Alopezie kann für Patient*innen emotional sehr belastend sein, da der Haarausfall die Krebserkrankung direkt sichtbar macht und somit die Lebensqualität beeinflusst (48). Die am häufigsten im Zusammenhang mit Eribulin gemeldeten Nebenwirkungen sind zum einen die Knochenmarkssuppression, die sich als Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit begleitenden Infektionen manifestiert, und zum anderen auch insbesondere eine chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (49). Die ebenfalls empfohlenen anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapien sind zwar häufig verträglicher, bei kumulativen Dosen kann es jedoch zu kardiotoxischen Effekten, myokardialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz kommen. Während viele Patient*innen Standarddosen über einen längeren Zeitraum komplikationslos vertragen, treten Kardiotoxizitäten bei anderen bereits nach der ersten Gabe auf (50–52). Eine kardiale Toxizität durch Paclitaxel zeigt sich u. a. in subakut oder akut auftretenden Bradykardien oder atrialen oder ventrikulären Arrhythmien. Die Kombination von Paclitaxel mit Anthrazyklinen potenziert eine anthrazyklinassoziierte kardiale Toxizität (50, 53). Des Weiteren muss insbesondere bei Taxanen die hohe Rate an chemotherapieinduzierten Polyneuropathien berücksichtigt werden. Da hier chronische Verläufe möglich sind, ist der potenzielle Einfluss auf die Lebensqualität besonders hoch (54). Bei Anthrazyklinen ist zudem das hohe emetogene Potenzial zu berücksichtigen. Bisher verfügbare ADC weisen auch Nebenwirkungen auf, die allerdings deutlich schwächer ausgeprägt sind als die der verfügbaren Chemotherapien. So sind Übelkeit, Fatigue und Alopezie die häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit T-DXd.

Außerdem treten Fälle von Neutropenie, Anämie und Fatigue mit Grad 3 oder höher auf (55). Die häufigsten unter der Behandlung mit SG auftretenden Nebenwirkungen sind unter anderem Neutropenie, Diarrhö und Alopezie. Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher sind unter anderem Leukozytopenie und Diarrhö (56).

Obwohl neue Therapien zu einer Verlängerung des PFS beigetragen haben, bleibt das PFS unter den aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten Mammakarzinom insgesamt nach wie vor begrenzt. In der Literatur wird für konventionelle Chemotherapien wie Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin, Taxane oder Doxocyclin-Cyclophosphamid-haltige Regime ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von etwa 4,9–5,5 Monaten für Patient*innen berichtet, die eine vorangegangene Chemotherapie im fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Setting des metastasierten Mammakarzinoms erhalten haben (57–59). Für die darauffolgende Therapielinie (Patient*innen mit zwei vorangegangenen Chemotherapielinien) beläuft sich das mPFS hingegen auf 3,9–4,5 Monate (56–60). Mit neueren Therapieoptionen wie T-DXd bzw. SG konnten in der Studienpopulation (HR-positive Patient*innen) ein mPFS von 10,1 bzw. 5,5 Monaten erreicht werden (55, 61).

Darüber hinaus sind auch die Tumoransprechraten für die bislang eingesetzten Chemotherapien bei Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom aufgrund einer oftmals raschen Progression der Krankheit ungünstig. Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) bei Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs unter einer Chemotherapie liegt bei durchschnittlich nur etwa 32 % (62). Die ORR unter Behandlung mit T-DXd liegt bei 52,6 % (55) und unter Behandlung mit SG bei 21 % (60).

Die genannten Limitationen der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten der Therapie des inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs verdeutlichen die Relevanz und den hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, sichere und lebensqualitätserhaltende Therapie wie Dato-DXd.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Datopotamab deruxtecan

Dato-DXd wird angewendet für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (1). Für diese Patient*innen steht somit eine sichere und wirksame Therapieoption zur Verfügung, die einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Chemotherapien wird durch die hohe Tumor-Selektivität von Dato-DXd die systemische Belastung des Körpers durch die chemotherapeutische Wirkstoffkomponente DXd erheblich reduziert. Somit trägt Dato-DXd als ADC mit seinem optimierten Payload und spezifischen Wirkmechanismus klinisch nachgewiesen zur Behandlung von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs bei. Diese Patient*innen haben bereits eine endokrine Therapie sowie mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten und haben einen hohen therapeutischen Bedarf. Insbesondere für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren einzige

Behandlungsalternative zu Dato-DXd eine Chemotherapie ist, füllt Dato-DXd daher aufgrund der deutlich reduzierten Nebenwirkungen eine wichtige therapeutische Lücke. Da für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs bis zur Zulassung von Dato-DXd nur T-DXd und für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs nur T-DXd und SG als spezifische, zielgerichtete Therapieoptionen existierten, stellt Dato-DXd als wirksames und nebenwirkungsarmes ADC eine sinnvolle und wichtige Ergänzung der Behandlungsoptionen dieser Patient*innen dar.

Die Therapie mit Dato-DXd zeigte in der Zulassungsstudie TROPION-Breast01 eine überlegene klinische Wirksamkeit gegenüber den Chemotherapien. Diese im Vergleichsarm der Studie verabreichten Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für Teilpopulation a) der vorliegenden Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin, anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation a)), direkt abzubilden, jedoch nicht gegenüber der jeweiligen zVT für die Teilpopulationen b) und c). Daher werden ausschließlich die Daten für Patient*innen der Studie TROPION-Breast01 herangezogen, die Teilpopulation a) zuzuordnen sind.

Bei mehrfach vorbehandelten und progredienten Patient*innen führt Dato-DXd nachweislich zu einer signifikanten Verlängerung des PFS und einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Gleichzeitig wurde eine signifikante Reduktion schwerwiegender Symptome wie Schmerzen und anderer körperlicher Beeinträchtigungen wie Appetitverlust, Fatigue, Diarrhö und Armsymptome sowie der Beeinträchtigung der sozialen Funktionen gegenüber der zVT erreicht (siehe auch Modul 4 A).

Besonders relevant sind in der vorliegenden Therapiesituation die Vorteile von Dato-DXd gegenüber der zVT im Hinblick auf die Verträglichkeit. Insbesondere schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Dato-DXd signifikant seltener und später auf. Besonders das Auftreten von Neutropenie war während der Behandlung mit Dato-DXd im Vergleich zur zVT signifikant reduziert; eine schwere Neutropenie wurde während der Behandlung mit Dato-DXd nicht beobachtet. Dies ist besonders bemerkenswert, da Neutropenie vor allem bei Chemotherapien vermehrt und häufig in schwerer Form auftritt (63). Auch bei der Behandlung mit anderen ADC ist Neutropenie, auch vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 oder höher, eine der häufigsten Nebenwirkungen. Unter SG kann sie sogar häufiger vorkommen als unter der Behandlung mit Chemotherapie (55, 56). Mitunter kann Neutropenie zu Hospitalisierung führen oder tödlich verlaufen, sodass sie eine ernstzunehmende Toxizität in der Behandlung des Brustkrebs darstellt. In dieser Hinsicht stellt

Dato-DXd sowohl im Vergleich zur zVT als auch zu anderen ADC eine sichere und benötigte Behandlungsalternative dar (siehe auch Modul 4 A).

Dato-DXd erfüllt damit die Ziele einer medikamentösen Tumorthherapie, bei der die Verlängerung der progressionsfreien Zeit, eine Verbesserung der Symptomkontrolle, eine Verlängerung der Zeit eines guten Allgemeinzustandes und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Dato-DXd leistet mit seinem Wirkmechanismus und optimiertem Payload einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs.

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.

Damit ein umfassender 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 erfasst werden kann (63), werden Daten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI), gemeinsam herausgegeben vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) betrachtet (3). Außerdem werden Daten des ZfKD für die Jahre 2008 bis 2022 verwendet (4). Diese Daten werden zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen.

Im Jahr 2020 nahmen Mammakarzinome in Deutschland einen Anteil von 30,5 % (Frauen) bzw. 0,3 % (Männer) aller Krebsneuerkrankungen ein (3). Insgesamt 70.550 Frauen und 740 Männer wurden im Jahr 2020 mit Brustkrebs neu diagnostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 315.000 für Frauen und 2.800 für 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 (3). Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in sind Tabelle 3-4 zusammengefasst (3).

Tabelle 3-4: 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 ^d			315.000	2.800
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2019 bis 2020) ^e			79 (77–81)	62
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2019 bis 2020) ^e			88 (86–90)	77
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: Zum 31. Dezember 2020 e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: modifiziert nach (3)				

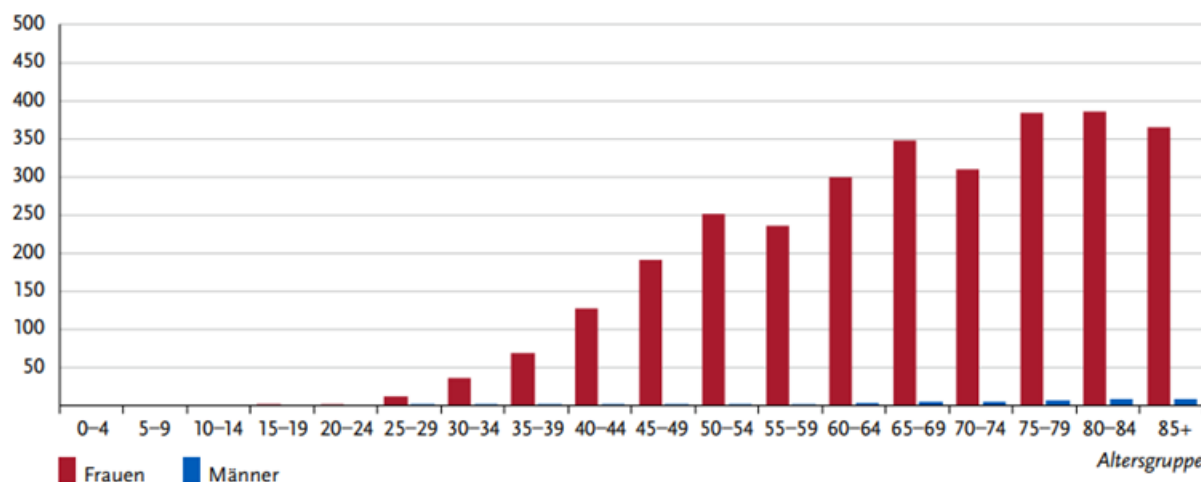


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019/2020 je 100.000

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

Quelle: (3)

Das Erkrankungsrisiko steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit dem Alter kontinuierlich an (siehe Abbildung 3-2). Das mediane Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre für Frauen und 71 Jahre für Männer (3). Es handelt sich damit bei Brustkrebs um eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Die Inzidenz von Kindern und Jugendlichen liegt bei unter fünf Fällen, daher wird diese im vorliegenden Dossier nicht gesondert betrachtet (4).

Tabelle 3-5 bildet die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen ab. Da die Erkrankung bei Männern so selten ist, liegen nur Daten für Frauen vor. In den Jahren 2015 bis 2020 befanden sich bei Erstdiagnose 7–9 % der Frauen bereits in Stadium IV, was einer metastasierten Erkrankung entspricht (3, 64, 65).

Tabelle 3-5: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose für Frauen insgesamt und für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2015 bis 2020

UICC-Stadium (8. Auflage)	Prozentualer Anteil bei Erstdiagnose
I	40–41 %
II	39–41 %
III	10–13 %
IV	7–9 %
Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (3, 64, 65)	

Patient*innen, die sich bei Erstdiagnose in Stadium IV befinden, haben eine geringe Lebenserwartung. So beträgt das relative 5-Jahres-Überleben im Stadium I circa 100 % (nach 7. und 8. Auflage TNM), Stadium II 94 %, Stadium III 74 % und Stadium IV 33 % (siehe Abbildung 3-3) (3).

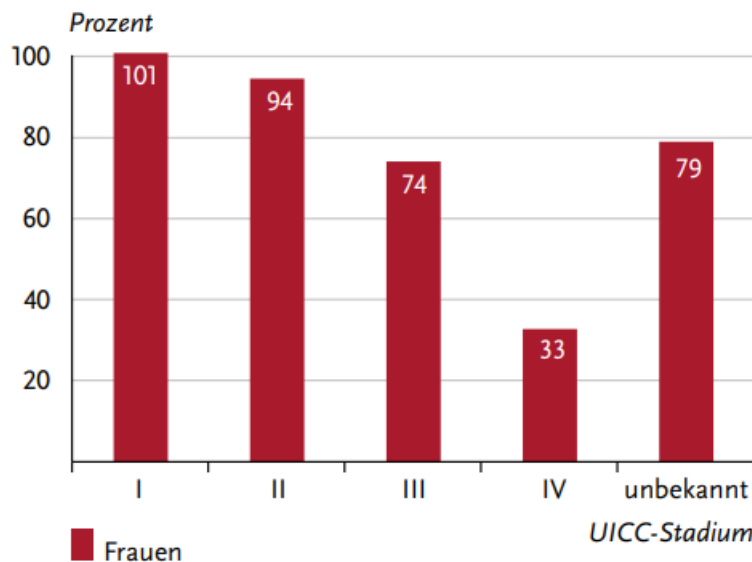


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. und 8. Auflage TNM) für Frauen, ICD-10 C50, Deutschland 2019 bis 2020

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

Quelle: (3)

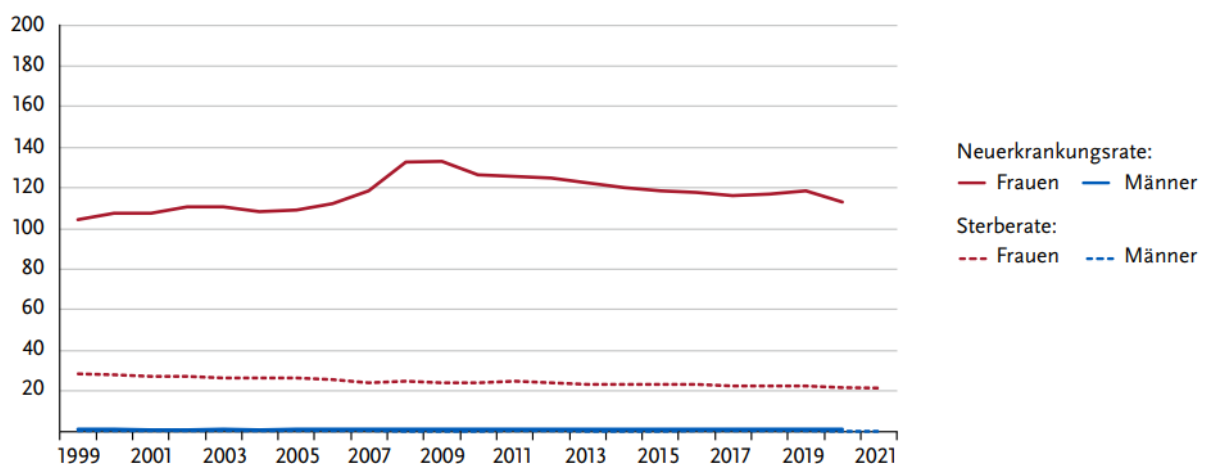


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2020/2021 je 100.000 (alter Europastandard)

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

Quelle: (3)

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

Tabelle 3-6: 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 ^a (Fallzahl)	5-Jahres- Prävalenz ^a (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
	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
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
2019	Frauen	74.855	177,8	305.757	725,8
	Männer	718	1,8	2.813	6,9
2020	Frauen	73.005	173,3	-	-
	Männer	759	1,8	-	-
2021	Frauen	75.581	179,3	-	-
	Männer	748	1,8	-	-

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz ^a (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz ^a (rohe Rate je 100.000 Personen)
2022	Frauen	74.512	175,4	-	-
	Männer	694	1,7	-	-
a: Für die Fallzahlen und die Rohe Rate der Prävalenz der Jahre 2020 bis 2022 liegen keine Daten vor. Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (4)					

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 3-6 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-Jahres-Prävalenz bei Frauen verzeichnet seit dem Jahr 2012 einen Abwärtstrend.

Tabelle 3-7: Vorausberechnung der Inzidenz des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 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 von -7,22 %. Die Berechnung der Gesamtpopulation erfolgt durch Addition der geschlechtsspezifischen Inzidenzen. Bei der Berechnung der Fallzahlen wird jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: eigene Berechnungen (66), basierend auf (4)			

Tabelle 3-7 zeigt die vorausberechnete geschlechtsspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms für die Jahre 2023 bis 2025, berechnet mithilfe einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate, CAGR). Diese berechnet sich wie folgt:

$$CAGR = \left(\left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Anfangswert}} \right)^{1/t} - 1 \right) \times 100$$

Für die Berechnung der CAGR werden die zuletzt verfügbaren Daten des ZfKD für die Jahre 2021 und 2022 verwendet. Die Anzahl neuerkrankter Patient*innen mit Mammakarzinom wird vom ZfKD für das Jahr 2021 mit 75.581 Frauen und 748 Männern und für das Jahr 2022 mit 74.512 Frauen und 694 Männern angegeben (4). Mit diesen Werten wird mittels einer geschlechtsspezifischen CAGR von -1,41 % für Frauen und -7,22 % für Männer die Inzidenz für das Jahr 2025 auf 71.406 Patientinnen und 555 Patienten extrapoliert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). 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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1.383–3.164	1.215–2.780

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)
b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1.475–3.572	1.296–3.139
c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1.838–5.319	1.615–4.674
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung Quelle: (66 [S. 1])		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Dato-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (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 in 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 im Ansatz A ergebenden Unsicherheiten in Ansatz B anhand einer Routinedatenanalyse 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 (GKV-Routinedatenanalyse) 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. In beiden Berechnungen wird die Patientenzahl pro Berechnungsschritt aufgerundet. Die abschließende Herleitung der Zielpopulation erfolgt anhand der GKV-Routinedatenanalyse (67 [S. 1]).

Herleitung Patient*innenpopulation Ansatz A

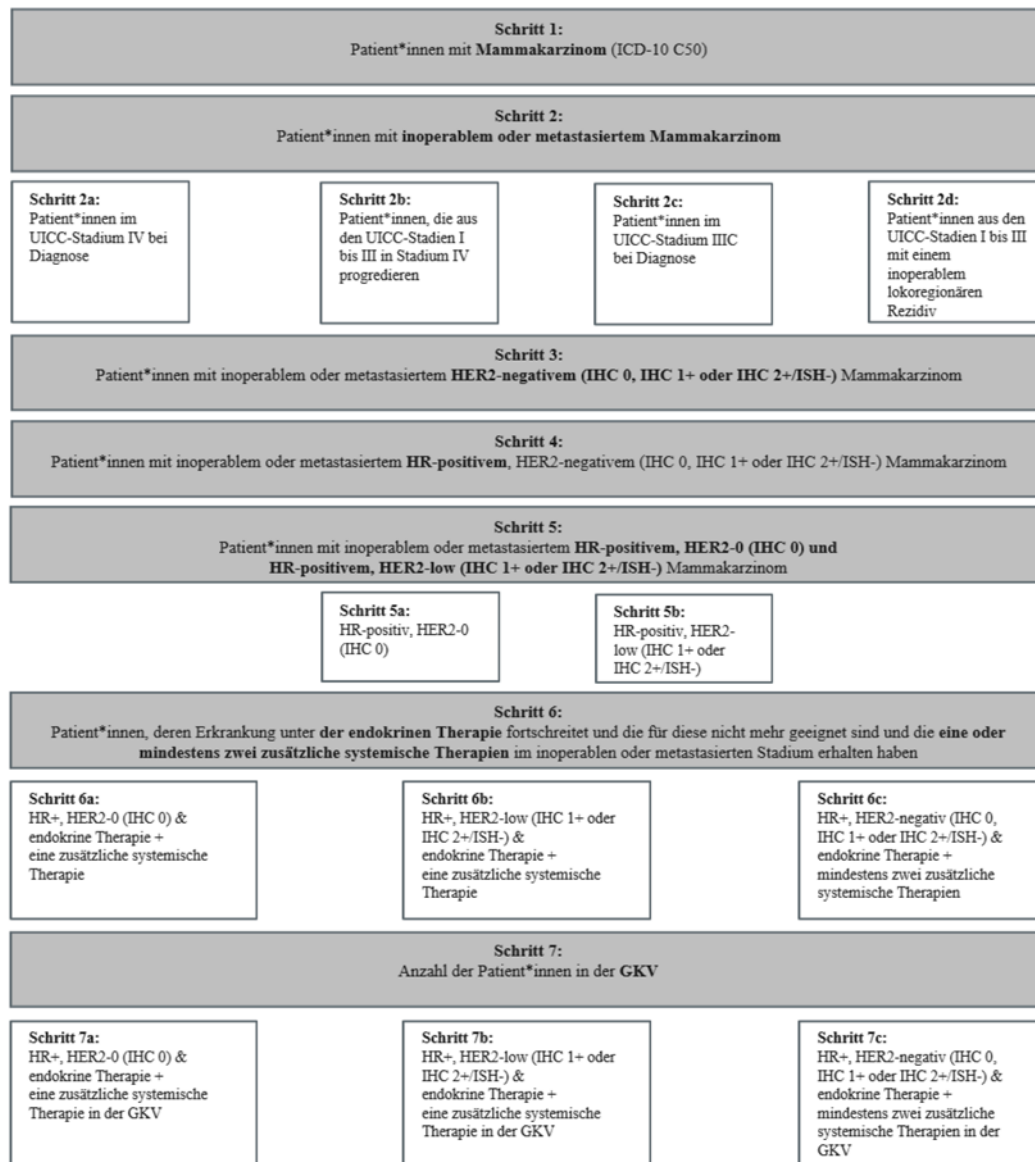


Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz A

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

Quelle: eigene Darstellung

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

Als Ausgangswert für die Bestimmung der Zielpopulation im Jahr 2025 wird die mittels CAGR auf das Jahr 2025 prognostizierte geschlechtsspezifische Inzidenz der Patient*innen mit Mammakarzinom gemäß ICD-10 C50 verwendet. Die Extrapolation basiert auf der CAGR,

berechnet mit den zuletzt verfügbaren Daten des ZfKD für die Jahre 2021 und 2022. Die Anzahl neuerkrankter Patient*innen mit Mammakarzinom wird vom ZfKD für das Jahr 2021 mit 75.581 Frauen und 748 Männern und für das Jahr 2022 mit 74.512 Frauen und 694 Männern angegeben (4 [S. 1]). Mit diesen Werten wird mittels einer geschlechtsspezifischen CAGR von -1,41 % für Frauen und -7,22 % für Männer die Inzidenz für das Jahr 2025 auf 71.406 Patientinnen und 555 Patienten extrapoliert. Daraus ergibt sich eine geschlechtsunspezifische **Inzidenz von 71.961 Patient*innen im Jahr 2025**. Dieser Wert bildet die Ausgangslage für die Berechnung der Anzahl Patient*innen in der Zielpopulation. Da das Anwendungsgebiet nur erwachsene Patient*innen einschließt, ist hier von einer leichten Überschätzung auszugehen. Die Vorgehensweise zur Vorausberechnung der Inzidenz entspricht dem vom G-BA akzeptierten Vorgehen in vorherigen Verfahren zu T-DXd (68 [S. 43], 69 [S. 14], 70 [S. 32], 71 [S. 12]).

Schritt 2: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom

In Schritt 2 wird zunächst die Anzahl der Patient*innen berechnet, deren Mammakarzinom metastasiert ist (gemäß UICC-Stadium IV). Im Anschluss wird die Anzahl der Patient*innen, deren Mammakarzinom inoperabel ist, ermittelt.

Für eine Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms kommen Patient*innen infrage, die im UICC-Stadium IV diagnostiziert werden (Schritt 2a) und Patient*innen, die im Verlauf der Erkrankung eine Progression aus einem frühen bis fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadium I–III) in Form von Fernmetastasen erleiden und somit in das Stadium IV übergehen (Schritt 2b). Patient*innen aus früheren UICC-Stadien, deren Mammakarzinom inoperabel ist, können zum einen Patient*innen sein, die sich bei Erkrankung im Stadium IIIC befinden (inoperabel) (Schritt 2c) und zum anderen Patient*innen, die im Verlauf der Erkrankung eine Progression aus frühen bis fortgeschrittenen Stadien (UICC-Stadium I–III) in Form eines inoperablen lokoregionären Rezidivs erleiden (Schritt 2d).

Um die Gesamtzahl der Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs zu erhalten, werden die Ergebnisse der Schritte 2a bis 2d addiert.

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

Angaben zur Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose können den Berichten des RKI zum Krebs in Deutschland entnommen werden. Unter Berücksichtigung der letzten drei Berichte des RKI befinden sich 7–9 % der Patient*innen bei Erstdiagnose in Stadium IV (siehe Tabelle 3-5) (3 [S. 80], 64 [S. 80], 65 [S. 88]). Diese Angabe liegt, aufgrund der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern, nur für Frauen vor. Vereinfachend wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil von 7–9 % auf Männer übertragbar ist. Da nicht in allen Fällen bei Erstdiagnose ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und für Männer keine Angabe vorliegt, sind die Angaben mit Unsicherheit behaftet. Bezogen auf die in Schritt 1 berechnete Anzahl an 71.961 Patient*innen mit Mammakarzinom ergibt sich somit bei einem Anteil von 7–9 % für das UICC-Stadium IV eine **Anzahl von 5.038–6.477 Patient*innen mit metastasierter Erkrankung bei Diagnose**.

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

Damit die Anzahl der Patient*innen mit einem Mammakarzinom, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I–III in das Stadium IV progredieren, berechnet werden kann, wird zunächst die Anzahl der Patient*innen in den Stadien I–III im Diagnosejahr 2025 bestimmt. Hierfür wird der Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I–III bei Diagnose auf die Anzahl der neuerkrankten Patient*innen angewandt. Anhand der 7–9 % der Patient*innen, die sich laut RKI bei Erstdiagnose im UICC-Stadium IV befinden, ergibt sich rechnerisch ein Anteil von 91–93 % der Patient*innen in den Stadien I–III im Jahr 2025. Angewandt auf die 71.961 Patient*innen mit Mammakarzinom aus Schritt 1 ergibt sich somit eine Spanne von 65.485–66.924 Patient*innen, die im Jahr 2025 den Stadien I–III zugeordnet werden. Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann und für Männer keine Angabe vorliegt, sind diese Angaben mit Unsicherheit behaftet.

Um die Anzahl der Patient*innen zu ermitteln, die aus den Stadien I–III in das UICC-Stadium IV progredieren, werden Daten zur kumulativen Tumorprogression des Tumorregister Münchens (TRM) am Tumorzentrum München verwendet (5 [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 von 1998 bis 2020. In Tabelle 3-9 sind die kumulativen Inzidenzen des TRM für die Progression zu Stadium IV (i. e. Progression mit Metastasen) in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression über zehn Jahre dargestellt. Ein Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren ist etabliert (13 [S. 302]). Aus diesem Grund werden die Daten für einen Zeitraum von 10 Jahren für die Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-9: 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 %

Zeit bis zur Progression in Jahren	Kumulative Inzidenz			
	Metastasen (= UICC-Stadium IV)	Lokalrezidiv	Lymphknotenrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv ^a
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 werden die kumulativen Inzidenzen für Lokal- und Lymphknotenrezidive addiert. Abkürzungen: UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (5 [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 3-10: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I–III in das UICC-Stadium IV übergehen

Diagnosejahr	Zeit bis zur Progression (Metastase = UICC-Stadium IV) in Jahren	Kumulative Inzidenz für Progression zu UICC-Stadium IV	Anzahl Patient*innen, die aus UICC-Stadium I–III zu UICC-Stadium IV übergehen ^a
2025	10	16,6 %	10.871–11.110
a: Die Anzahl der Patient*innen, die aus UICC-Stadium I–III in UICC-Stadium IV übergehen, ergibt sich aus der Anzahl der Patient*innen im Stadium I–III multipliziert mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zu UICC-Stadium IV. Abkürzungen: UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (5 [S. 12], 66 [S. 1])			

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in Schritt 2b werden die Patient*innen, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I–III befanden (65.485–66.924), mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zu Stadium IV (16,6 %) multipliziert. Daraus ergibt sich eine Anzahl von **10.871–11.110 Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I–III in das Stadium IV übergehen** (siehe Tabelle 3-10).

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

Damit die Anzahl der Patient*innen im Stadium IIIC bei Diagnose ermittelt werden kann, wird die Anzahl der Patient*innen in den Stadien I–III verwendet. Laut RKI werden 91–93 % der Patientinnen in den Stadien I–III diagnostiziert (3 [S. 80], 64 [S. 80], 65 [S. 88]). Analog zu Schritt 2b ergibt sich somit eine Anzahl von 65.485–66.924 Patient*innen, die den Stadien I–III zugeordnet werden können. Laut einer Auswertung des hessischen Krebsregisters von 2.682 Patient*innen mit dokumentiertem UICC-Stadium bei Erstdiagnose im Jahr 2016 weisen

1,93 % der Patient*innen in den Stadien I–III bei Erstdiagnose das Stadium IIIC auf (72 [S. 68]). Daher wird der Anteil von 1,93 % auf die Anzahl der Patient*innen in Stadium III angewandt, was eine **Anzahl von 1.264–1.292 Patient*innen in Stadium IIIC** ergibt.

Schritt 2d: Patient*innen aus den UICC-Stadien I–III mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv

Die Anzahl der Patient*innen in Stadium I–III, die ein inoperables lokoregionäres Rezidiv erleiden, wird analog zur Berechnung in Schritt 2b für den Progress zum Stadium IV ermittelt.

Aus den Progressionsdaten des TRM (siehe Tabelle 3-9) werden die kumulativen Inzidenzen für Lokalrezidive (8,2 %) und für Lymphknotenrezidive (3,2 %) innerhalb eines Zeitraums von zehn Jahren zu 11,4 % addiert (5 [S. 12]). So lässt sich abschätzen, wie viele Patient*innen aus den letzten zehn Jahren im Jahr 2025 ein Lokalrezidiv oder ein Lymphknotenrezidiv erleiden werden. Dieser Anteil wird auf die Anzahl der in Schritt 2b ermittelten Patient*innen in Stadium I–III (65.485–66.924) angewandt, woraus sich eine **Anzahl von 7.466–7.630 Patient*innen ergibt, die innerhalb von zehn Jahren ein lokoregionäres Rezidiv erleiden** (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Patient*innen aus den UICC-Stadien I–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–III mit lokoregionärem Rezidiv ^a
2025	10	11,4 %	7.466–7.630
a: Die Anzahl der Patient*innen in UICC-Stadium I–III mit lokoregionärem Rezidiv ergibt sich aus der Anzahl der Patient*innen in Stadium I–III multipliziert mit der kumulativen Inzidenz für ein lokoregionäres Rezidiv. Abkürzungen: UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (5 [S. 12], 66 [S. 1])			

Der Großteil von lokoregionären Rezidiven ist resezierbar. Im Rahmen einer orientierenden Recherche konnten nur wenige relevante Quellen identifiziert werden, die Zahlen für den Anteil an Patient*innen mit inoperablen Rezidiven berichten. Aus diesem Grund muss auf Studien aus den USA und Italien zurückgegriffen werden. Alpert et al. (2005) haben das Auftreten von Lokalrezidiven bei insgesamt 2.038 Patient*innen in den USA untersucht, die vor 1999 behandelt wurden. Bei 166 Patient*innen trat im Verlauf einer medianen Beobachtungszeit von 20 Jahren ein ipsilaterales Rezidiv auf. Bei vier dieser Patient*innen wurde das Rezidiv als inoperabel eingestuft, was einem Anteil von 2,41 % entspricht (73 [S. 846]). Salvadori et al. (1999) untersuchten in Italien 2.544 zwischen 1970 und 1989 behandelte Patient*innen. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 134 Monaten wurde bei 209 dieser Patient*innen ein Lokalrezidiv beobachtet. Bei zwölf dieser 209 Patient*innen war das Rezidiv inoperabel, woraus sich ein Anteil von 5,74 % ergibt (74 [S. 84]). Da beide dieser Quellen nicht aktuell sind und die untersuchten Patientenpopulationen nicht dem deutschen Versorgungskontext entstammen, sind diese Daten mit Unsicherheit behaftet. Aus den beiden Anteilen von

2,41–5,74 % wird eine Spanne gebildet. Wird diese auf die 7.466–7.630 berechneten Patient*innen mit einem lokoregionären Rezidiv angewandt, ergibt sich eine Anzahl von 180–438 Patient*innen mit inoperablem lokoregionären Rezidiv.

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

Die Gesamtzahl der Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ergibt sich aus der Addition der Anzahl der Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose (Schritt 2a), der Anzahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I–III in UICC-Stadium IV progredieren (Schritt 2b), der Anzahl der Patient*innen im Stadium IIIC bei Erstdiagnose (Schritt 2c) sowie der Anzahl der Patient*innen mit inoperablem lokoregionärem Rezidiv (Schritt 2d). Es ergibt sich daher eine Spanne von **17.353–19.317 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom**. Das Verfahren erlaubt theoretisch eine Doppelerfassung von Patient*innen, die zunächst ein lokoregionäres Rezidiv und später ein Rezidiv mit Metastasen aufweisen, daher ist diese Spanne mit hoher Wahrscheinlichkeit geringfügig überschätzt. In vorherigen Verfahren wurden vergleichbare Vorgehen durchgeführt (68 [S. 47], 70 [S. 39], 75 [S. 42]).

Schritt 3: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom

Das Anwendungsgebiet beinhaltet Patient*innen, die einen dokumentierten HER2-0 oder HER2-low Status aufweisen – definiert durch einen IHC-Status von 0, 1+ oder 2+ mit negativem ISH-Test (1 [S. 1]). 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) erfasste im multizentrischen, retrospektiven und prospektiven metastasierter Brustkrebs (Metastatic Breast Cancer, MBC)-Register zwischen 2000 und 2020 1.729 Patient*innen mit bekanntem HER2-Status in Österreich. Von diesen Patient*innen waren 79,70 % HER2-negativ (20 [S. 3]). In einer Auswertung des deutschen, multizentrischen PRAEGNANT-Registers aus den Jahren 2014 bis 2017 mit 1.401 Patient*innen wurde ein HER2-negativer Anteil von 77,52 % bestimmt (22 [S. 43]). Laut einer Analyse des bevölkerungsbezogenen klinischen Krebsregisters TRM, welches von 2000 bis 2014 510 Patient*innen mit Neudiagnose im UICC-Stadium IV in Oberbayern und Stadt und Landkreis Landshut registrierte, hatten 72,16 % dieser Patient*innen ein HER2-negatives Mammakarzinom (23 [S. 1]). Eine weitere Auswertung wurde durch das Tumorregister Mammakarzinom (TMK) durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine longitudinale, multizentrische, beobachtende, prospektive Kohortenstudie. Die zwischen 2007 und 2015 erfassten Daten enthalten 1.395 Patient*innen in Deutschland. Von diesen Patient*innen, die palliativ behandelt wurden, hatte ein Anteil von 68,24 % ein HER2-negatives Mammakarzinom (76 [S. 123]). Aus diesen Angaben wird eine Spanne gebildet. Demnach liegt der HER2-negative Anteil bei Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs zwischen 68,24–79,70 %. Diese Spanne deckt sich weitgehend mit

den angenommenen Anteilen, die in aktuellen Nutzenbewertungsdossiers im Anwendungsgebiet herangezogen wurden (68 [S. 48], 77 [S. 52]).

Wendet man die Spanne von 68,24–79,70 % auf die 17.353–19.317 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom aus Schritt 2 an, ergibt sich eine Anzahl von **11.842–15.396 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einem IHC-Status von 0, 1+ oder 2+ mit ISH-negativ.**

Schritt 4: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom

Neben der Eingrenzung auf einen negativen HER2-Status muss zur Herleitung der Zielpopulation auch die Eingrenzung auf einen positiven HR-Status vorgenommen werden. Dafür wird der Anteil der Patient*innen mit positivem HR-Status an den Patient*innen mit negativem HER2-Status (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) ermittelt. Es werden Analysen aus dem deutschen PRAEGNANT-Register, dem TRM, dem TMK sowie einem österreichischen Register zum metastasierten Brustkrebs herangezogen. Im österreichischen AGMT-MBC-Register waren zum Zeitpunkt der Analyse 1.729 Patient*innen mit bekanntem HER2-Status erfasst. Davon hatten 1.378 Patient*innen einen negativen HER2-Status und wiederum 1.058 dieser Patient*innen hatten einen HR-positiven Status. Dies ergibt einen Anteil von 76,78 % (20 [S. 6]). Die Auswertung der 368 im TRM registrierten Patient*innen mit einem HER2-negativen, primär metastasierenden Mammakarzinom ergibt einen Anteil von 86,41 % Patient*innen mit HR-positivem Status (23 [S. 1]). Eine weitere Analyse des TMK mit 1.395 palliativ behandelten Patient*innen berichtet, dass 754 der 952 Patient*innen (entspricht 79,20 %) mit negativem HER2-Status einen HR-positiven Status hatten (76 [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 % (22 [S. 43]). Aus diesen Angaben lässt sich eine Spanne von 76,78–88,21 % bilden. Wird diese Spanne auf die in Schritt 3 berechneten Patient*innen angewandt, so ergibt sich eine Anzahl von **9.093–13.581 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom.**

Schritt 5: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) und HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom

Aufgrund der Darstellung der Teilpopulationen getrennt nach HER2-Status der aktualisierten ASCO/CAP-Klassifizierung wird hier zwischen HER2-0 (IHC 0) und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) unterschieden.

Schritt 5a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0)

Damit die Anzahl der Patient*innen, die einen HR-positiven, HER2-0 Status (mit IHC-Status von 0) aufweisen, ermittelt werden kann, wird die Differenz der in Schritt 4 berechneten Patient*innenzahl mit der in Schritt 5b berechneten Patient*innenzahl verrechnet. Dieser Schritt wird vorgezogen, damit die Benennung der Teilpopulationen konsistent bleibt.

Unter Abzug von 4.332 Patient*innen aus Schritt 5b von der Untergrenze der 9.093 Patient*innen aus Schritt 4 ergibt sich eine Mindestanzahl von 4.761 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom. Im Umkehrschluss ergibt sich aus der Subtraktion von 7.735 Patient*innen und der Obergrenze aus Schritt 4 von 13.581 eine Anzahl von maximal 5.846 Patient*innen. Somit ergibt sich eine Spanne von **4.761–5.846 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom.**

Schritt 5b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)

Um die Anzahl der Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs bestimmen zu können, wird der Anteil dieser Patient*innen an den Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Status in Schritt 4 berechnet.

Erneut wird hierzu die zuvor genannte Auswertung des österreichischen AGMT-MBC-Registers herangezogen. Diese gibt an, dass 504 der 1.058 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Status eine niedrige HER2-Expression aufweisen. Daraus ergibt sich ein HER2-low Anteil von 47,64 % (20 [S. 3]).

Da keine deutschlandweiten Daten zur Verteilung des HER2-low Status für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs verfügbar sind, wird eine Auswertung des TRM verwendet. Diese unterscheidet nach IHC-Status aller registrierter Brustkrebsfälle und zeigt einen mit dem AGMT-MBC-Register vergleichbaren Anteil. So haben 56,95 % der Patient*innen mit HR-positivem Mammakarzinom mit einem IHC-Wert <3 IHC-Werte von 1+ oder 2+ und weisen damit einen HER2-low Status auf (78 [S. 9]). Da Patient*innen mit einem IHC-Wert <3 betrachtet werden, können Patient*innen mit positiver ISH-Testung bei den Patient*innen mit IHC 2+ enthalten sein. Aus diesem Grund wird hier von einer leichten Überschätzung ausgegangen.

Aus den verfügbaren Daten wird eine Spanne von 47,64–56,95 % gebildet. Wird diese auf die Anzahl von 9.093–13.581 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom angewandt, so ergibt sich eine Anzahl von **4.332–7.735 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom.**

Schritt 6: Patient*innen, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine oder mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten haben

Schritt 6a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie

Gemäß den aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen erhalten Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem Brustkrebs zunächst endokrinbasierte Therapien (11 [S. 528], 13 [S. 216], 79 [S. 3]). Diese werden in der Regel zunächst in der ersten

Therapielinie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor und in der zweiten Therapielinie als Monotherapie oder auch als Kombinationstherapie verabreicht. Sind die Patient*innen endokrin austherapiert, erfolgt, in der Regel in der dritten Therapielinie, eine Chemotherapie. Die Patient*innen in Teilpopulation a) haben bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten und sind für diese nicht mehr geeignet. Außerdem haben sie eine zusätzliche Chemotherapie erhalten. Damit befinden sich die Patient*innen in der Regel in der vierten Therapielinie.

Mithilfe des Computerprogramms ImageJ konnten die Werte für die Anteile der Therapielinien aus Abbildung 6 einer Publikation des TMK aus dem Jahr 2017 von Fietz et al. (76 [S. 128]) ausgelesen werden. Die multizentrische Kohortenstudie erfasste zwischen 2007 und 2015 Daten von 1.395 Patient*innen mit dokumentiertem Brustkrebstyp in Deutschland. Demnach erhalten 32 % aller Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Status, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten haben, eine systemische Therapie in der vierten Linie. Außerdem waren in der vierten Linie etwa 30,5 % der Patient*innen nicht mehr nachverfolgbar oder galten als potenzielle Patient*innen. Als potenzielle Patient*innen galten solche, die entweder noch in Therapie waren oder solche, die eine Behandlungslinie beendet aber noch keine neue begonnen haben oder solche, bei denen der Beobachtungszeitraum noch nicht abgeschlossen war. Die übrigen Patient*innen waren verstorben. Da Publikationen zu späten Therapielinien in dieser Situation rar sind, ist keine weitere Unterscheidung nach HER2-Status möglich. Es wird daher angenommen, dass die Werte von ursprünglich HER2-negativen Patient*innen auf HER2-0 Patient*innen übertragbar sind. Die sich daraus ergebende Spanne von 32–62,5 % sagt aus, dass dieser Anteil von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Status für eine Therapie mit Dato-DXd in der vierten Therapielinie infrage kommt. Die berechnete Spanne wurde bereits in einem vorherigen Verfahren des HR-positiven, HER2-low Mammakarzinom verwendet und vom G-BA akzeptiert (43 [S. 9], 68 [S. 51], 69 [S. 14]). Wird diese Spanne auf 4.761–5.846 Patient*innen angewandt, ergibt sich eine absolute Patient*innenzahl von **1.524–3.654 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

Schritt 6b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie

Wie die Patient*innen in Teilpopulation a) haben die Patient*innen in Teilpopulation b) bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten und sind für diese nicht mehr geeignet. Außerdem haben sie eine zusätzliche Chemotherapie erhalten. Damit befinden sich die Patient*innen ebenfalls in der vierten Therapielinie.

Analog zu Schritt 6a wird auch hier eine Spanne von 32–62,5 % der HR-positiven, HER2-negativen Patient*innen gebildet, die die Patient*innen abdeckt, welche ein HR-positives, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom aufweisen. Auch hier wird aufgrund der aktuellen Datenlage angenommen, dass die Werte der HER2-negativen Patient*innen auf die HER2-low Patient*innen übertragen werden können. Angewandt auf 4.332–7.735 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom ergibt sich eine

Spanne von **1.387–4.835 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

Schritt 6c: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien

Patient*innen in Teilpopulation c) haben bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten und sind für diese nicht mehr geeignet. Außerdem haben sie mindestens zwei zusätzliche Chemotherapien erhalten. Damit befinden sich die Patient*innen entsprechend der Leitlinien in der fünften Therapielinie.

Gemäß analoger Auslesung von Abbildung 6 der Publikation von Fietz et al. (2017) kommen 19–53 % aller Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Status in der fünften Therapielinie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage (76 [S. 128]). Wird diese Spanne auf die Anzahl von 9.093–13.581 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom angewandt, ergibt sich eine Anzahl von **1.728–7.198 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.** Diese Anzahl an Patient*innen beinhaltet sowohl die Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom als auch die Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom.

Schritt 7: Anzahl der Patient*innen in der GKV

Für die Berechnung des Anteils der Patient*innen in der GKV werden die letzten verfügbaren Bevölkerungszahlen von 2024 (80 [S. 1]) und die Daten zu GKV-Versicherten aus dem Jahr 2025 (81 [S. 13]) verwendet. Daraus ergibt sich ein Anteil von 87,89 % der GKV-Versicherten an der deutschen Bevölkerung, der auf die Teilpopulationen angewandt wird.

Schritt 7a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie in der GKV

Bezogen auf die in Schritt 6a berechnete Spanne von 1.524–3.654 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie eine zusätzliche systemische Therapie erhalten haben, ergibt sich eine **Anzahl von 1.340–3.212 in der GKV versicherten Patient*innen in der Zielpopulation der Teilpopulation a).**

Schritt 7b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie in der GKV

Wird der Anteil der GKV-versicherten Patient*innen von 87,89 % auf die in Schritt 6b berechnete Anzahl von 1.387–4.835 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie eine zusätzliche systemische Therapie erhalten haben, angewandt, ergibt sich eine **Anzahl von 1.220–4.250 in der GKV versicherten Patient*innen in der Zielpopulation der Teilpopulation b).**

Schritt 7c: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien in der GKV

Angewandt auf die in Schritt 6c ermittelte Spanne von 1.728–7.198 Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien erhalten haben, ergibt sich eine **Anzahl von 1.519–6.327 in der GKV versicherte Patient*innen in der Zielpopulation der Teilpopulation c).** Diese Anzahl an Patient*innen beinhaltet sowohl die Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom als auch die Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom.

Zusammenfassung

Die einzelnen Schritte und die zugrundeliegenden Anteile zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-12 zusammengefasst.

Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der GKV-Zielpopulation – Ansatz A

Schritt	Anzahl an Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50)	71.961		3, 4
Schritt 2: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom (Summe der Schritte 2a–d)	17.353	19.317	3, 64, 65
Schritt 2a: Patient*innen im UICC-Stadium IV bei Diagnose	5.038	6.477	3, 64, 65
Schritt 2b: Patient*innen, die aus dem UICC-Stadien I–III in Stadium IV progredieren	10.871	11.110	3, 5, 13, 64, 65
Schritt 2c: Patient*innen im UICC-Stadium IIIC bei Diagnose	1.264	1.292	3, 64, 65, 72
Schritt 2d: Patient*innen aus den UICC-Stadien I–III mit einem inoperablen lokoregionären Rezidiv	180	438	5, 73, 74
Schritt 3: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom	11.842	15.396	20, 22, 23, 76

Schritt	Anzahl an Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 4: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom	9.093	13.581	20, 22, 23, 76
Schritt 5: Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) und HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom			
Schritt 5a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0)	4.761	5.846	20, 78
Schritt 5b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)	4.332	7.735	20, 78
Schritt 6: Patient*innen, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine oder mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten haben			
Schritt 6a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie	1.524	3.654	76
Schritt 6b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie	1.387	4.835	76
Schritt 6c: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien	1.728	7.198	76
Schritt 7: Anzahl der Patient*innen in der GKV			
Schritt 7a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie in der GKV	1.340	3.212	80, 81
Schritt 7b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie in der GKV	1.220	4.250	80, 81
Schritt 7c: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien in der GKV	1.519	6.327	80, 81
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; 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 erfolgt auf Basis der anonymisierten Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig. 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 (67 [S. 3–5]).

Die Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Dato-DXd erfolgt in Ansatz B ebenfalls schrittweise. Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation über Ansatz B werden im Folgenden erläutert und sind in Abbildung 3-6 dargestellt.

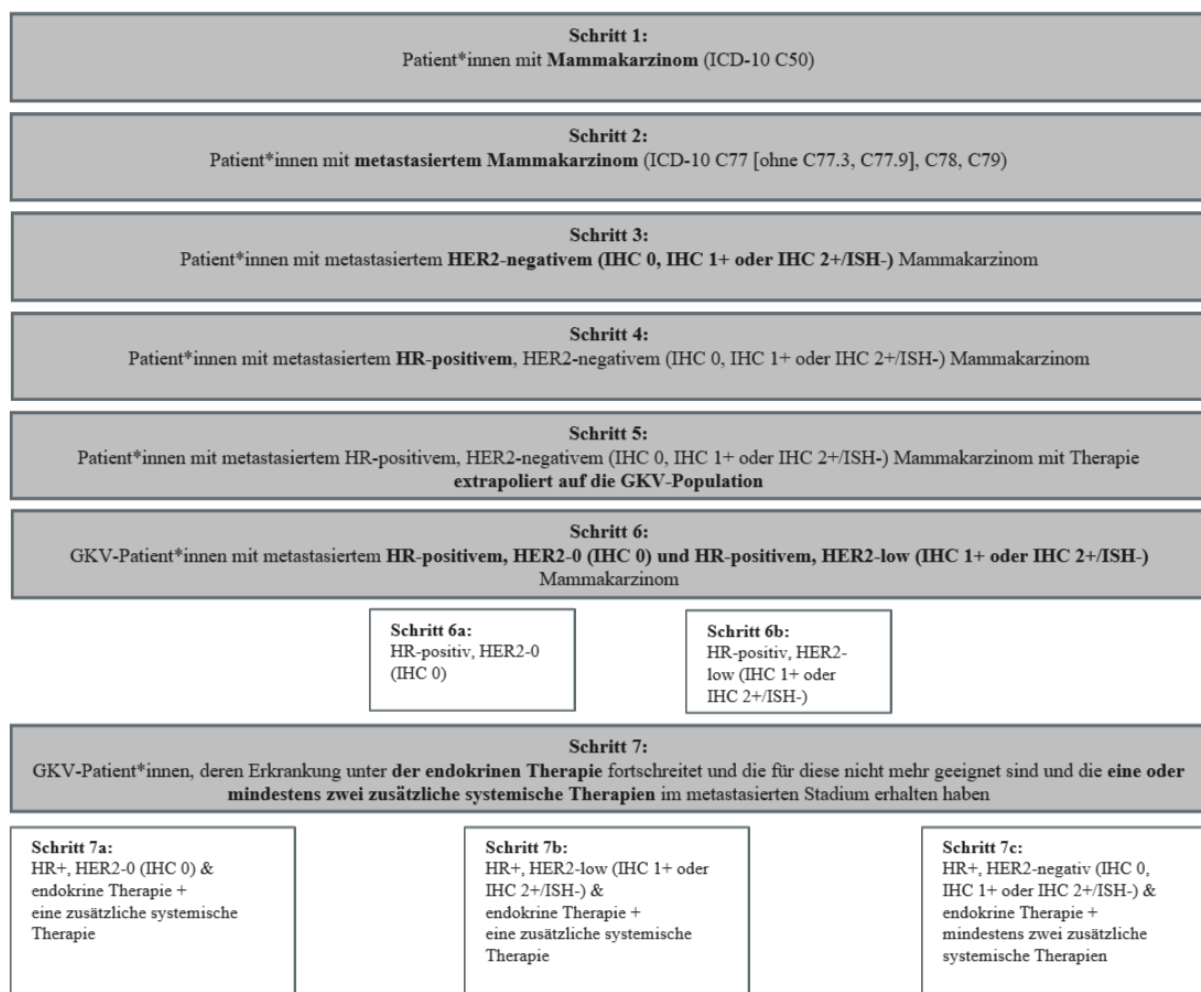


Abbildung 3-6: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – Ansatz B

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung

Quelle: eigene Darstellung

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

In die Analyse werden erwachsene GKV-Versicherte, mit einer Brustkrebsdiagnose in den Jahren 2014 bis 2022 eingeschlossen. Um eine adäquate Abbildung der Inzidenz zu ermöglichen, werden Daten aller Versicherten im gesamten Zeitraum verwendet. Zur Berücksichtigung jährlicher Schwankungen und um eine valide Schätzung der aktuellen Jahre zu erhalten, wird der Mittelwert aus den letzten fünf verfügbaren Jahren (2018 bis 2022) verwendet. Zur Vereinfachung wird davon ausgegangen, dass der Durchschnitt der Anzahl an Patient*innen mit Mammakarzinom der Jahre 2018 bis 2022 auch für die darauf folgenden Jahre 2023, 2024 und 2025 anwendbar ist.

Zur Ermittlung der Anzahl an GKV-Versicherten mit einer Brustkrebsdiagnose werden 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 wurde (M2Q-Kriterium). Hierbei ergeben sich im Mittel **pro Jahr 27.930 erwachsene Patient*innen mit einer Mammakarzinomdiagnose (ICD-10 C50) in der DADB.**

Schritt 2: Patient*innen mit inzidentem metastasiertem Mammakarzinom (ICD-10 C77 [ohne C77.3, C77.9], C78, C79)

Eine spezifische ICD-10-Diagnoseziffer für lokal fortgeschrittenen (inoperablen) Brustkrebs, die als Aufgreifkriterium 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 werden nur diejenigen Patient*innen berücksichtigt, bei denen das Vorliegen von sekundären bösartigen Tumoren dokumentiert war. Das Datum der Diagnose des ersten Sekundärtumors wird als Indexdatum definiert.

Um eingeschlossen zu werden, mussten Versicherte im Jahr vor dem Indexdatum durchgehend versichert sein, um sicherzustellen, dass es sich um eine erstmalig auftretende Metastasierung handelt. Es werden diejenigen Patient*innen selektiert, bei denen die folgenden 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 Metastasendiagnose verstarben, ist die Dokumentation einer stationären Diagnose oder einer gesicherten ambulanten Diagnose (Mindestens ein Quartal (M1Q)-Kriterium) ausreichend.

Für die Identifikation von Patient*innen mit Metastasen werden die folgenden Diagnoseziffern herangezogen:

- 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 wird für diese Analyse die ICD-10-Diagnoseziffer C77.3 nicht verwendet. Die ICD-10-Diagnoseziffer C77.9, die für sekundäre und nicht näher bezeichnete Neubildungen in Lymphknoten steht, wird 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 im Brustkrebs durch die Nutzung der ICD-10-Diagnoseziffern C78 und C79 in Krankenversicherungsdaten Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs in Krebsregistern gut abgebildet werden können (82 [S. 67]). Deshalb wird in einer restriktiveren Sensitivitätsanalyse die Anzahl der metastasierten Brustkrebspatient*innen auf Basis der ICD-10-Diagnoseziffern C78 und C79 ermittelt und eine Spanne aus den beiden Ansätzen gebildet.

Im Mittel liegt die Zahl der erwachsenen Patient*innen mit einem metastasierten Mammakarzinom im zugrunde liegenden Datensatz der DADB bei 567–582 Patient*innen 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 leichten Unterschätzung der tatsächlichen Zielpopulation führen.

Schritt 3: Patient*innen mit metastasiertem HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) metastasiertem Mammakarzinom

Der HER2-Expressionsstatus ist nicht direkt in den GKV-Routinedaten dokumentiert, er kann jedoch über die Verordnung HER2-gerichteter Wirkstoffe über Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Codes (ATC-Code) sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) abgeleitet werden. Dieses Vorgehen wurde bereits in einem anderen Verfahren zum HER2-positivem Brustkrebs angewandt und vom G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert (83 [S. 26–29], 84 [S. 14], 85 [S. 41–43]). Zum Zeitpunkt des Endes der Datenbank im Jahr 2022 waren die in Tabelle 3-13 aufgeführten Brustkrebstherapien ausschließlich für Patient*innen mit HER2-positivem Brustkrebs zugelassen.

Tabelle 3-13: ATC- und OPS-Codes HER2-gerichteter Wirkstoffe mit Zulassung in der Indikation des HER2-positiven 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 Emtansine	L01XC14, L01FD03	6-007.d
	T-DXd	L01XC41, L01FD04	6-00f.j
	SG	L01FX17	6-00f.8
Abkürzungen: ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Quelle: (67 [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, werden als HER2-positiv angesehen und aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Somit verbleiben in der DADB im Mittel **pro Jahr 404–416 Patient*innen mit metastasiertem HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom**. 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 wird. Er ist jedoch repräsentativ für die tatsächlich in der GKV zielgerichtet behandelten Patient*innen mit Brustkrebs.

Schritt 4: Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom

Auch der HR-Status ist nicht direkt in GKV-Routinedaten dokumentiert, weshalb dieser ebenfalls über medikamentöse Verordnungen abgeleitet wird. Für Patient*innen mit positivem HR-Status empfehlen die Leitlinien in der Regel im frühen sowie im metastasierten Stadium eine endokrinbasierte Therapie mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor. Für Patient*innen mit negativem HR-Status sind diese Behandlungen nicht indiziert. Im Folgenden werden daher ausschließlich Patient*innen berücksichtigt, die eine der in Tabelle 3-14 genannten Wirkstoffe erhalten haben und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit ein HR-positives Mammakarzinom aufweisen.

Tabelle 3-14: ATC- und OPS-Codes endokrinbasierter Wirkstoffe mit Indikation im HR-positiven Mammakarzinom

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	-
Abkürzungen: AI: Aromatase-Inhibitor; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; SERD: Selektiver Estrogenrezeptor Degrader; SERM: Selektiver Estrogenrezeptormodulator; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel Quelle: (67 [S. 37])			

Patient*innen, die eine Therapie mit einem der oben gegebenen Wirkstoffe erhalten haben, werden als HR-positiv klassifiziert, alle anderen werden aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Somit verbleiben im Mittel **pro Jahr 310–320 Patient*innen mit inzidentem metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom** in der DADB. Dieser Wert ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da der HR-Status unter Nutzung der Verschreibung endokrinbasierter Therapien geschätzt wird.

Schritt 5: Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) metastasiertem Mammakarzinom mit Therapie, extrapoliert auf die 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 werden diejenigen Patient*innen selektiert, die nach dem Diagnosedatum der Indexmetastase eine Verschreibung eines oder mehrerer Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten Brustkrebss erhalten haben. Dieser Schritt wird nicht auf die Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebss beschränkt, um für alle Patient*innen die initial im metastasierten Setting verabreichten Therapien zu werten. Gegen HER2-gerichtete Wirkstoffe werden nicht berücksichtigt, da Patient*innen mit diesen Therapien bereits in Schritt 3 ausgeschlossen wurden. Es werden alle in Tabelle 3-15 genannten Therapien berücksichtigt. Zudem gehen nur Patient*innen in die Auswertung ein, deren Therapien

eindeutig der metastasierten Situation zugeordnet werden können. Das heißt es werden Patient*innen ausgeschlossen, bei denen die Therapie bereits mehr als 90 Tage vor der ersten Metastasierung gestartet wurde und auch 90 Tage nach der ersten Metastasierung nicht gewechselt wurde bzw. nie geändert wurde. Dies war pro Jahr bei 1–7 Patient*innen der Fall. Im Mittel ergeben sich in diesem Schritt **265–275 Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom** pro Jahr in der DADB.

Tabelle 3-15: 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

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	ATC-Code	OPS-Code
	Docetaxel	L01CD02	6-002.h, 8-013.h
	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 endokrinbasierten Therapie b: Sonder-PZN für zytostatische Zubereitungen werden ebenfalls eingeschlossen (09999092, 06460866, 06460872). Abkürzungen: AI: Aromatase-Inhibitor; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; SERD: Selektiver Estrogenrezeptor Degradier; SERM: Selektiver Estrogenrezeptormodulator; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerase; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: (67 [S. 37–38])			

Um die Anzahl der Patient*innen mit inzidentem HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs pro Jahr in der GKV zu ermitteln, werden 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 werden dann auf die Patient*innen mit inzidentem, metastasiertem Brustkrebs im jeweiligen Kalenderjahr angewandt. Um jährliche Schwankungen zu berücksichtigen und eine valide Schätzung der aktuellen Jahre zu erhalten, wird äquivalent zu den Schritten zuvor, der Mittelwert der Zahlen der letzten fünf Jahre (2018 bis 2022) ermittelt und angenommen, dass dieser Wert auch auf die folgenden Jahre 2023, 2024 und 2025 übertragbar ist. Somit ergibt sich im Mittel eine **Anzahl von 8.495–8.817 Patient*innen mit inzidentem metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom pro Jahr in der GKV.**

Da für eine weitere Spezifikation der in diesem Dossier relevanten Patientenpopulation zusätzliche Schritte nötig sind, welche nicht in der Analyse der GKV-Routinedaten enthalten sind bzw. deren Durchführung nicht möglich war, folgt die Methodik der Schritte 6 und 7 im vorliegenden Ansatz B der Methodik in den Schritten 5 und 6 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 und 6 auf die in Ansatz B ermittelte Anzahl an Patient*innen aus Schritt 5 angewandt.

Schritt 6: GKV-Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) und HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom

Aufgrund der Darstellung der Teilpopulationen getrennt nach HER2-Status, gemäß der aktualisierten ASCO/CAP-Klassifizierung, wird in Schritt 6 zwischen HER2-0 (IHC 0) und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) unterschieden.

Schritt 6a: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0)

Damit die Anzahl der Patient*innen, die einen HR-positiven, HER2-0 Status (IHC 0) aufweisen, ermittelt werden kann, wird die Differenz der in Schritt 5 berechneten Patientenzahl mit der in Schritt 6b berechneten Patientenzahl verrechnet. Dieser Schritt wird vorgezogen, damit die Benennung der Teilpopulationen konsistent bleibt.

Unter Abzug der Untergrenze von 4.048 Patient*innen aus Schritt 6b von der Untergrenze der 8.495 Patient*innen aus Schritt 5 ergibt sich eine maximale Anzahl von 4.447 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom. Im Umkehrschluss ergibt sich aus der Subtraktion der Obergrenze aus Schritt 6b von 5.022 und der Obergrenze aus Schritt 5 von 8.817 eine Anzahl von minimal 3.795 Patient*innen. Somit ergibt sich eine Spanne von **3.795–4.447 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom.**

Schritt 6b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)

Um die Anzahl der Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs bestimmen zu können, wird der Anteil dieser Patient*innen an den Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Status in Schritt 5 berechnet.

Wie in Schritt 5b 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 47,64–56,95 % gebildet.

Angewandt auf die zuvor berechnete Anzahl von Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ergibt sich eine Spanne von **4.048–5.022 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom.**

Schritt 7: GKV-Patient*innen, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine oder mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im metastasierten Stadium erhalten haben

Schritt 7a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie

Wie in Ansatz A Schritt 6a erläutert, befinden sich die Patient*innen in Teilpopulation a) in der Regel in der vierten Therapielinie. Zudem wird dort eine Spanne von 32–62,5 % Patient*innen

mit HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Status gebildet, für die eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen. Angewandt auf die 3.795–4.447 Patient*innen aus Schritt 6b ergibt sich eine Spanne von **1.215–2.780 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

Schritt 7b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie

Die Patient*innen in Teilpopulation b) befinden sich, wie die Patient*innen in Teilpopulation a) und wie in Ansatz A erläutert, in der vierten Therapielinie.

Analog zu Schritt 7a wird auch hier eine Spanne von 32–62,5 % gebildet, die die Patient*innen abdeckt, welche ein HR-positives, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom aufweisen. Angewandt auf Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom aus Schritt 6a ergibt sich eine Spanne von **1.296–3.139 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

Schritt 7c: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien

Patient*innen in Teilpopulation c) haben bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten und sind für diese nicht mehr geeignet. Außerdem haben sie mindestens zwei zusätzliche Chemotherapien erhalten. Damit befinden sich die Patient*innen gemäß der aktuellen Leitlinien in der fünften Therapielinie.

Wie in Ansatz A in Schritt 6c erläutert, kommen 19–53 % aller Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Status in der fünften Therapielinie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage (76 [S. 128]). Wird diese Spanne auf die Anzahl von 8.495–8.817 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom angewandt, ergibt sich eine Anzahl von **1.615–4.674 Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.** Diese Anzahl an Patient*innen beinhaltet sowohl die Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Mammakarzinom als auch die Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom.

Extrapolation auf die Zielpopulation außerhalb der GKV

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen im Anwendungsgebiet wird die in Schritt 7 berechnete Anzahl an Patient*innen je Teilpopulation herangezogen und über den GKV-Anteil der Gesamtbevölkerung auf die Patient*innen der Zielpopulation inklusive Patient*innen außerhalb der GKV bestimmt. Der **GKV-Anteil beträgt 87,89 %** (siehe Schritt 7 von Ansatz A).

HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie

Bezogen auf die in Schritt 7a berechnete Spanne von 1.215–2.780 Patient*innen, ergibt sich eine Anzahl von **1.383–3.164 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) metastasiertem Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie

Wird der Anteil der GKV-versicherten Patient*innen von 87,89 % auf die in Schritt 7b berechnete Spanne von 1.296–3.139 Patient*innen innerhalb der GKV angewandt, ergibt sich eine Anzahl von **1.475–3.572 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-low (IHC 1+, IHC 2+/ISH-) metastasiertem Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien

Bezogen auf die in Schritt 7c berechnete Spanne von 1.615–4.674 Patient*innen, ergibt sich eine Anzahl von **1.838–5.319 Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) metastasiertem Mammakarzinom, die nach einer endokrinbasierten Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapie für eine Therapie mit Dato-DXd infrage kommen.**

Zusammenfassung

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation sind in Tabelle 3-16 zusammengefasst. Die Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets 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 Anwendungsgebiet wird daher auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse (Ansatz B) vorgenommen.

Tabelle 3-16: Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation aus einer GKV-Routinedatenanalyse – Ansatz B

Schritt	Anzahl an Patient*innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient*innen mit Mammakarzinom (ICD-10 C50) pro Jahr in der DADB	27.930		67
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	67
Schritt 3: Patient*innen mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom pro Jahr in der DADB	404	416	67
Schritt 4: Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom pro Jahr in der DADB	310	320	67
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: GKV-Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) und HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom			
Schritt 6a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0)	3.795	4.447	20, 78
Schritt 6b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)	4.048	5.022	20, 78
Schritt 7: GKV-Patient*innen, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine oder mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten haben			
Schritt 7a: HR-positiv, HER2-0 (IHC 0) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie	1.215	2.780	76
Schritt 7b: HR-positiv, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und einer zusätzlichen systemischen Therapie	1.296	3.139	76
Schritt 7c: HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) mit endokriner Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien	1.615	4.674	76
Abkürzungen: 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; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; 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 3-17: Geschätzte Entwicklung der GKV-Zielpopulation für Deutschland für die Jahre 2025 bis 2030

Jahr	Teilpopulation	GKV-Zielpopulation ^a	
		Untergrenze	Obergrenze
2025	Teilpopulation a)	1.215	2.780
	Teilpopulation b)	1.296	3.139
	Teilpopulation c)	1.615	4.674
2026	Teilpopulation a)	1.198	2.740
	Teilpopulation b)	1.277	3.093
	Teilpopulation c)	1.592	4.606
2027	Teilpopulation a)	1.181	2.700
	Teilpopulation b)	1.259	3.048
	Teilpopulation c)	1.569	4.539
2028	Teilpopulation a)	1.164	2.661
	Teilpopulation b)	1.241	3.004
	Teilpopulation c)	1.546	4.473
2029	Teilpopulation a)	1.147	2.622
	Teilpopulation b)	1.223	2.960
	Teilpopulation c)	1.524	4.408
2030	Teilpopulation a)	1.131	2.584
	Teilpopulation b)	1.206	2.917
	Teilpopulation c)	1.502	4.344
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 wird. Bei der Berechnung der Fallzahlen wird aufgerundet. Abkürzungen: CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: eigene Berechnungen (86 [S. 1]) basierend auf (4 [S. 1])			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Dato-DXd	a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Beträchtlich	1.215–2.780
	b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Nicht belegt	1.296–3.139
	c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Nicht belegt	1.615–4.674
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung Quelle: (66 [S. 1])			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 im Ansatz B hergeleiteten Anzahl an Patient*innen in der Zielpopulation und dem in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.3, beschriebenen

Ausmaß des Zusatznutzens. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation a)). Für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation b)) bzw. Patient*innen mit HER2-negativem oder HER2-low Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation c)), ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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 von Dato-DXd. Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden deutsche und internationale Leitlinien sowie Primär- und Sekundärliteratur verwendet. Es wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Für die Beschreibung der Epidemiologie des Mammakarzinoms wurden Daten des RKI, des TRM am Tumorzentrum München, des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen sowie Angaben aus der Primärliteratur verwendet. Zur Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation wurde GKV-Routinedatenanalyse in Kombination mit Primär- und Sekundärliteratur 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. Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April 2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
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. doi:10.3322/caac.21583.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020: 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 05.04.2025].
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 (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage: Letzte Aktualisierung: 05.09.2024. 2024. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 06.04.2025].
5. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) - Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
6. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Semin Oncol. 2017; 44(4):267–72. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.

7. Gesundheitsinformation.de. Risikofaktoren für Brustkrebs. 2024. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/risikofaktoren-fuer-brustkrebs.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].
8. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs - Ursachen und Risikofaktoren. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].
9. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017; 13(11):1387–97. doi:10.7150/ijbs.21635.
10. Epidemiologisches Studienzentrum (UKE Hamburg). Epidemiologie. 2020. Verfügbar unter: <https://www.uke.de/organisationsstruktur/medizinische-fakult%C3%A4t/epidemiologisches-studienzentrum/h%C3%A4ufige-fragen-faq/index.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].
11. AGO Kommission Mamma (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Version 2024.1. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
12. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs - Symptome. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/symptome.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].
13. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 – Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 25.03.2025].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mammographie-Screening 70plus: Kassenärztliche Vereinigungen können Informationsbroschüre für Praxen abrufen: Fachnews | Methodenbewertung. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/111/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau: Leitlinie. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.04.2025].
16. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs: Diagnoseverfahren im Überblick. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].
17. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018; 472(5):697–703. doi:10.1007/s00428-018-2301-9.
18. 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. doi:10.1038/35021093.
19. 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. doi:10.1158/2159-8290.CD-22-0703.

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. doi:10.1186/s13058-021-01492-x.
21. National Cancer Institute (NCI). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2025. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].
22. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran F-A, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast.* 2018; 37):42–51. doi:10.1016/j.breast.2017.10.002.
23. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__18_20160301_subtypenM1Poster.pdf. [Zugriff am: 28.04.2025].
24. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021; 39(35):3959–77. doi:10.1200/JCO.21.01392.
25. 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. doi:10.1200/JCO.22.01533.
26. 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. doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA.
27. World Health Organization (WHO). Palliative care. 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. [Zugriff am: 05.04.2025].
28. Shastri M, Gupta A, Chandarlapaty S, Young M, Powles T, Hamilton E. Rise of Antibody-Drug Conjugates: The Present and Future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2023; 43):e390094. doi:10.1200/EDBK_390094.
29. 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. doi:10.1186/2193-1801-3-535.
30. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019; 321(3):288–300. doi:10.1001/jama.2018.19323.
31. 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. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.016.
32. 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. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.015.
33. Seah DSE, 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. doi:10.6004/jnccn.2014.0008.
34. 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. doi:10.1186/s12885-021-08219-3.
35. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, 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. doi:10.1038/bjc.2015.127.
36. Twelves C, Bartsch R, Ben-Baruch NE, Borstnar S, Dirix L, Tesarova P, et al. The Place of Chemotherapy in The Evolving Treatment Landscape for Patients With HR-positive/HER2-negative MBC. *Clin Breast Cancer*. 2022; 22(3):223–34. doi:10.1016/j.clbc.2021.10.007.
37. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer: ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. *Ann Oncol*. 2021; 32(12):1475–95. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2025. 2025. [Zugriff am: 08.04.2025].
39. Chacón López-Muñiz JI, La Cruz Merino L de, 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. doi:10.1007/s12094-018-02010-w.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-AnforderungenRichtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 05.04.2025].

42. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Oktober 2024. 2024. [Zugriff am: 25.03.2025].
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6086/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_BAnz.pdf. [Zugriff am: 28.04.2025].
44. Gilead Sciences Ireland UC (Gilead). Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juli 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vorthapien). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6474/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
46. García-González X, López-Tarruella S, García MI, González-Haba E, Blanco C, Salvador-Martin S, et al. Severe toxicity to capecitabine due to a new variant at a donor splicing site in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene. *Cancer Manag Res*. 2018; 10):4517–22. doi:10.2147/CMAR.S174470.
47. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Ecansya® 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten: Stand: April 2021. 2021. [Zugriff am: 25.03.2025].
48. West HJ. Chemotherapy-Induced Hair Loss (Alopecia). *JAMA Oncol*. 2017; 3(8):1147. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1026.
49. Ismail U, Killeen RB. Taxane Toxicity: StatPearls. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589655/>. [Zugriff am: 28.04.2025].
50. Appell PG, Rüssel J, Bethge S, Schlitt A. Kardiotoxizität onkologischer Therapien (1): Myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2018. doi:10.3238/PersKardio.2018.11.02.02.
51. Lehmann LH, Fröhling S. Mechanismen der Kardiotoxizität onkologischer Therapien. [Mechanisms of cardiotoxicity of oncological therapies]. *Internist (Berl)*. 2020; 61(11):1132–9. doi:10.1007/s00108-020-00881-2.
52. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, Bokemeyer C, Hallek M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Onkologische Kardiologie. *Kardiologie*. 2020; 14(4):267–93. doi:10.1007/s12181-020-00395-z.
53. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(10):161–8. doi:10.3238/arztebl.2014.0161.

54. Lux M, Lehmann H, Maihöfner C, Baron R. Diagnose und Therapie der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) — Eine praktische Hilfe für den klinischen Alltag. 2022.
55. 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. doi:10.1056/NEJMoa2203690.
56. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO*. 2022; 40(29):3365–76. doi:10.1200/JCO.22.01002.
57. Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, Li T, Trippa L, Vaz-Luis I, et al. Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(10):1598–605. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3524.
58. Tolaney SM, Punie K, Kurian AW, Ntalla I, Verret W, Sadetsky N, et al. Real-world clinical outcomes in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) treated with chemotherapy (CT) in the United States (US). *JCO*. 2023; 41(16_suppl):e18871-e18871. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18871.
59. Geurts S, Meegdes M, Ding N, Erdkamp F, Heijns JB, Tol J, et al. 219P Chemotherapy use and survival outcomes for patients diagnosed with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer, results from the Dutch SONABRE registry. *ESMO Open*. 2023; 8(1):101408. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101408.
60. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 402(10411):1423–33. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
61. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Primary results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician’s choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *JCO*. 2022; 40(17_suppl):LBA1001-LBA1001. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1001.
62. Hoon S-N, Lau PK, White AM, Bulsara MK, Banks PD, Redfern AD. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 5(5):CD011220. doi:10.1002/14651858.CD011220.pub2.
63. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM. Version 2025: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. Stand: 13. September 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html. [Zugriff am: 28.04.2025].
64. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/frueh

- ere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 05.04.2025].
65. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018: 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 05.04.2025].
66. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation - Ansatz A (Modul 3A, Abschnitt 3.2) 2025.
67. Gesundheitsforen Leipzig. Assessment of the incidence of metastatic HR-positive, HER2-negative (IHC0, IHC1+, IHC2+/ISH-) breast cancer in Germany through health insurance claims data 2025.
68. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®), Modul 3 A. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6386/2023_01_31_Modul3A_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
69. 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). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
70. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®), Modul 3 A. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5901/2022_07_26_Modul3A_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
71. 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. [Zugriff am: 08.04.2025].
72. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
73. 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. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.035.
74. 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. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.00961.x.
75. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Trastuzumab-Deruxtecán (Enhertu®), Modul 3 B. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5924/2022_07_27_Modul3B_Trastuzumab_Deruxcetán.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
76. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, Marschner N. 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(1):122–30. doi:10.1016/j.breast.2017.05.014.
77. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Palbociclib (IBRANCE®), Modul 3 A. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5851/2022_06_29_Modul3A_Palbociclib.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
78. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20210923_krank.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
79. Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, 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. doi:10.1159/000531579.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht: Stand: September 2024. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>. [Zugriff am: 03.04.2025].
81. 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. [Zugriff am: 03.04.2025].
82. Lang LM, Behr C, Ludwig M, Walker J, Christian Lange H, Basedow F, Justenhoven C. Routine practice data of three cancer entities: Comparison among cancer registry and health insurance data. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2023; 177(1):65–72. doi:10.1016/j.zefq.2023.01.001.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1129 Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4539/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tucatinib_D-654.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, 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. [Zugriff am: 14.03.2025].

85. Seagen Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Tucatinib (TUKYSA®), Modul 3 A. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4536/2021-03-12_Modul3A_Tucatinib.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
86. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation - Ansatz B (Modul 3A, Abschnitt 3.2) 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 3-25 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 3-19 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 3-19: 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					
Dato-DXd	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem, metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a)					
Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet	2-mal täglich, oral, Einnahme an Tag 1 bis Tag 14 eines 21-Tagezyklus	17,4	14	243,6
Eribulin		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	17,4	2	34,8

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)
Vinorelbin	sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1-mal wöchentlich, intravenös, Injektion 1-mal während eines 7-Tagezyklus	52,1	1	52,1
Docetaxel		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	1	17,4
Doxorubicin		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	5,0–11,0 ^a	1	5,0–11,0 ^a
Pegyliertes liposomales Doxorubicin		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 28-Tagezyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	10,0–16,0 ^b	1	10,0–16,0 ^b
Paclitaxel		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4	1	17,4
Nab-Paclitaxel		1-mal täglich, intravenös, 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)
Teilpopulation b)					
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	1-mal täglich, intravenös, 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)
Teilpopulation c)					
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	<i>Siehe Teilpopulation b)</i>			
SG		1-mal täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	17,4	2	34,8
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. a: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450–550 mg/m² (1, 2) b: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900–1.000 mg/m² (3, 4) Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd; Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–17)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-19 dargestellten Behandlungsmodalitäten für Dato-DXd und die zVT sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen. Für keine der genannten Therapien ist eine maximale Behandlungsdauer in der entsprechenden Fachinformation angegeben. Aus diesem Grund beziehen sich die Berechnungen aller Therapien auf einen Betrachtungszeitraum

von 1 Jahr (365 Tage). Für Doxorubicin und Epirubicin wurde jeweils die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt und als Berechnung für die Spanne der Jahrestherapiekosten dargestellt.

Aufgrund von besserer Verträglichkeit sollen zytotoxische Chemotherapien gemäß Leitlinie primär als Monotherapie eingesetzt werden (18). Aus diesem Grund werden die Wirkstoffe im Folgenden als Monotherapien dargestellt, was zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten für die zVT führt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Datopotamab deruxtecan

Dato-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (16).

Die empfohlene Dosis von Dato-DXd beträgt 6,0 mg/kg Körpergewicht (KG) als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (16). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Dato-DXd ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT

Capecitabin

Capecitabin als Monotherapie wird angewendet 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 (14).

Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1.250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) 2-mal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m²) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (14). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Capecitabin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 14 Behandlungstagen.

Eribulin

Eribulin wird angewendet zur 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 Therapiesituation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den/die Patient*in (13).

Die empfohlene Dosis von Eribulin beträgt 1,23 mg/m² KOF, die an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2–5 Minuten intravenös gegeben werden sollte (13). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Eribulin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 2 Behandlungstagen.

Vinorelbin

Vinorelbin als Monotherapie wird angewendet bei Patient*innen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist (5).

Die empfohlene Dosis von Vinorelbin beträgt 25–30 mg/m² KOF 1-mal pro Woche. Die Behandlungsdauer wird vom ärztlichen Personal festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des/der Patient*in und nach dem gewählten Therapieschema (5). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Vinorelbin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 52,1 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Docetaxel

Docetaxel als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben (6, 15).

Die empfohlene Dosis von Docetaxel zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt 100 mg/m² KOF (6, 15). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Docetaxel ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Doxorubicin

Doxorubicin als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des Mammakarzinoms (1, 2).

Die empfohlene Dosis als intravenöse, monotherapeutische Anwendung beträgt 60–75 mg/m² KOF (1) bzw. 50–80 mg/m² KOF (1, 2). Für die weiteren Berechnungen wird die Dosierung mit der größten Spanne (50–80 mg/m²) verwendet. Eine maximale kumulative Gesamtdosis von 450–550 mg/m² KOF soll nicht überschritten werden (1, 2). Aus der Fachinformation für Doxorubicin ergeben sich somit 5–11 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (5 Behandlungszyklen mit der maximalen Dosis von 80 mg/m² KOF oder 11 Behandlungszyklen mit der minimalen Dosis von 50 mg/m² KOF).

Doxorubicin, pegyliert

Pegyliertes liposomales Doxorubicin als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko (8).

Die empfohlene Dosis von pegyliertem liposomalem Doxorubicin beträgt 50 mg/m² KOF einmal alle 4 Wochen intravenös, solange die Krankheit nicht fortschreitet und der/die Patient*in die Behandlung toleriert (8). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für pegyliertes liposomales Doxorubicin ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 13 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Epirubicin

Epirubicin als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des Mammakarzinoms (3, 4).

Die empfohlene Dosis von Epirubicin beträgt 60–90 mg/m² KOF und sollte intravenös über 3–5 Minuten intervallartig alle 21 Tage injiziert werden. Zur Vermeidung einer kardialen Toxizität sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900–1.000 mg/m² Epirubicin nicht überschritten werden (3, 4). Aus der Fachinformation für Epirubicin ergeben sich somit 10–16 Behandlungen pro Patient*in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (10 Behandlungszyklen mit der maximalen Dosis von 90 mg/m² KOF oder 16 Behandlungszyklen mit der minimalen Dosis von 60 mg/m² KOF).

Paclitaxel

Paclitaxel als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Patient*innen mit metastasierendem Mammakarzinom, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen (11).

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 175 mg/m² KOF, verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in 3-wöchigem Abstand (11). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Paclitaxel ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patient*innen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (12).

Die empfohlene Dosis von Nab-Paclitaxel beträgt 260 mg/m² KOF, gegeben als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen (12). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für Nab-Paclitaxel ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Trastuzumab deruxtecan

T-DXd als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (9).

Die empfohlene Dosis von T-DXd beträgt 5,4 mg/kg KG als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (9). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für T-DXd ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 1 Behandlungstag.

Sacituzumab govitecan

SG als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrinbasierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (10).

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg KG als intravenöse Infusion 1-mal wöchentlich jeweils an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus (10). Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen. Aus der Fachinformation für SG ergeben sich somit pro Patient*in pro Jahr 17,4 Behandlungszyklen mit jeweils 2 Behandlungstagen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (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 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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				
Dato-DXd	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem, metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapie-linie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	17,4	415,2 mg ^a (= 6,0 mg/kg KG; 1-mal täglich) 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 415,2 mg = 7.224,5 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Behandlungstage × 5 à 100 mg = 8.700,0 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a)				
Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine	243,6	2.150,0 mg ^{b,c} (= 1.250,0 mg/m ² KOF, 2-mal täglich) 4 Tabletten à 500 mg 1 Tablette à 150 mg	243,6 Behandlungstage × 2 Einzeldosen à 2.150,0 mg = 1.047.480,0 mg Gesamtverbrauch: 243,6 Behandlungstage × 8 × 500 mg + 2 × 150 mg = 1.047.480,0 mg
Eribulin		34,8	2,18 mg ^b (1,23 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 3 Durchstechflaschen à 0,88 mg	34,8 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 2,18 mg = 75,9 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Behandlungstage × 3 à 0,88 mg = 91,9 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	zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	52,1	44,3–53,1 mg ^b (= 25,0–30,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	52,1 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 44,3 mg bis 52,1 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 53,1 mg = 2.308,0–2.766,5 mg Gesamtverbrauch: 52,1 Behandlungstage × 1 à 50 mg bis 1 à 50 mg + 1 à 10 mg = 2.605,0–3.126,0 mg
Docetaxel		17,4	177,0 mg ^b (= 100,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 160 mg + 1 Durchstechflasche à 20 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 177,0 mg = 3.079,8 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Behandlungstage × 1 à 160 mg + 1 à 20 mg = 3.132,0 mg
Doxorubicin		5,0–11,0 ^d	88,5–141,6 mg ^b (= 50,0–80,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 100 mg bis 1 Durchstechflasche à 150 mg	5 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 141,6 mg bis 11 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 88,5 mg = 708,0–973,5 mg Gesamtverbrauch: 5 Behandlungstage × 1 à 150 mg bis 11 Behandlungstage × 1 à 100 mg = 750,0–1.100,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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		13,0	88,5 mg ^b (= 50,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 50 mg + 2 Durchstechflaschen à 20 mg	13 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 88,5 mg = 1.150,5 mg Gesamtverbrauch: 13 Behandlungstage × 1 à 50 mg + 2 à 20 mg = 1.170,0 mg
Epirubicin		10,0–16,0 ^e	106,2–159,3 mg ^b (= 60,0–90,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	10 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 159,3 mg bis 16 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 106,2 mg = 1.593,0–1.699,2 mg Gesamtverbrauch: 10 Behandlungstage × 1 à 100 mg + 1 à 50 mg + 1 à 10 mg bis 16 Behandlungstage × à 100 mg + 1 à 10 mg = 1.600,0–1.760,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	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)
Paclitaxel		17,4	309,8 mg ^b (= 175,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 309,8 mg = 5.390,5 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Behandlungstage × 1 à 300 mg + 1 à 30 mg = 5.742,0 mg
Nab-Paclitaxel		17,4	460,2 mg ^b (= 260,0 mg/m ² KOF, 1-mal täglich) 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 460,2 mg = 8.007,5 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Behandlungstage × 5 à 100 mg = 8.700,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Teilpopulation b)				
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	17,4	373,7 mg ^a (= 5,4 mg/kg KG, 1-mal täglich) 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 373,7 mg = 6.502,4 mg Gesamtverbrauch: 17,4 Behandlungstage × 4 à 100 mg = 6.960,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Teilpopulation c)				
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Siehe Teilpopulation b)		
SG		34,8	692,0 mg ^a (= 10,0 mg/ kg KG, 1-mal täglich) 4 Durchstechflaschen à 200 mg	34,8 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 692,0 mg = 24.081,6 mg Gesamtverbrauch: 34,8 Behandlungstage × 4 à 200mg = 27.840,0 mg
a: Zur Berechnung des Verbrauches wird das durchschnittliche Gewicht (KG) von 69,2 kg gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen. b: Zur Berechnung des Verbrauches wird das durchschnittliche Gewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen. Über die Formel nach Du Bois und Du Bois ergibt sich eine errechnete Körperoberfläche (KOF) von 1,77 m². c: Entsprechend Fachinformation Capecitabin: Standarddosierung für KOF 1,67–1,78: 2.150,0 mg d: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450–550 mg/m² e: Unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 900–1.000 mg/m²				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor, IHC: Immunhistochemie; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–17, 19, 20)				

Die Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von Dato-DXd ist laut Fachinformation mit 24 Stunden angegeben. Aus diesem Grund ist es in der Behandlungsrealität mittels Medikationsmanagement möglich, einen eventuell anfallenden Verwurf weitgehend oder sogar komplett zu vermeiden. Den Fachinformationen der zVT ist ebenfalls eine Haltbarkeit von mindestens 24 Stunden für die jeweilige Infusionslösung zu entnehmen, weshalb aus oben genannten Gründen auch hier von einer weitgehenden Vermeidung des Verwurfs ausgegangen werden kann. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die GKV in den folgenden Abschnitten wird der G-BA-Methodik gefolgt und auf Basis des theoretischen Verbrauchs inklusive Verwurf gerechnet. Es kommt daher zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten für Dato-DXd und die zVT.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient*in für Dato-DXd und die zVT basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen (1–17).

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 (20). Für Arzneimittel, die nach KOF dosiert werden, wird die KOF in Bezug auf das KG und die Körpergröße über die Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet ($\text{KG [in kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [in cm]}^{0,725} \times 0,007184$) (19). Basierend auf den Maßzahlen des

Mikrozensus 2021 ergibt sich daraus eine durchschnittliche KOF für Frauen von gerundet 1,77 m².

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs werden zunächst die pro Gabe benötigten Dosen berechnet. Auf Basis dieser ermittelten Dosen werden, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, die entsprechenden Packungsgrößen ausgewählt und mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert.

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

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Datopotamab deruxtecan

Die empfohlene Dosierung für Dato-DXd beträgt 6,0 mg/kg KG (entspricht bei einem durchschnittlichen KG von Frauen in Höhe von 69,2 kg = 415,2 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (16). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 7.224,5 mg.

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 87 Durchstechflaschen à 100 mg = 8.700,0 mg.

Angaben zum Verbrauch der zVT

Capecitabin

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

Eribulin

Die empfohlene Dosierung für Eribulin beträgt 1,23 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 2,18 mg) intravenös an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tagezyklus (13). Bei 34,8 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 34,8 × 2,18 mg = 75,9 mg.

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung und eines Verbrauchs von 2,18 mg pro Gabe ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 3 Durchstechflaschen pro Gabe. Pro Jahr ergeben sich 104,4 Durchstechflaschen à 0,88 mg = 91,9 mg.

Vinorelbin

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

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

Docetaxel

Die empfohlene Dosierung für Docetaxel als Monotherapie beträgt 100,0 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 177,0 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (6, 15). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen × 177,0 mg = 3.079,8 mg.

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 20 mg = 3.132,0 mg.

Doxorubicin

Die empfohlene Dosierung für Doxorubicin beträgt 50,0–80,0 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 88,5–141,6 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (1, 2). Die maximale kumulative Gesamtdosis von 450–550 mg/m² KOF sollte nicht überschritten werden. Bei 5 Behandlungstagen mit der maximalen Einzeldosis von 141,6 mg oder 11 Behandlungstagen mit der minimalen Einzeldosis von 88,0 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von 708,0–973,5 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 = 750,0–1.100,0 mg.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin

Die empfohlene Dosierung für pegyliertes liposomales Doxorubicin beträgt 50,0 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 88,5 mg) intravenös an Tag 1 eines 28-Tagezyklus (8). Bei 13 Behandlungstagen pro Jahr und einer Einzeldosis von 88,5 mg ergibt sich somit eine Jahresdosis von 13 Behandlungstagen × 88,5 mg = 1.150,5 mg.

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 26 Durchstechflaschen à 20 mg + 13 Durchstechflaschen à 50 mg = 1.170,0 mg.

Epirubicin

Die empfohlene Dosierung für Epirubicin als Monotherapie beträgt 60,0–90,0 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 106,2–159,3 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (3, 4)(3YPER. Die maximale kumulative Gesamtdosis von 900–1.000 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 = 1.600,0–1.760,0 mg.

Paclitaxel

Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel beträgt 175,0 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 309,8 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (11). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Behandlungstagen × 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 260,0 mg/m² KOF (entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,77 m² = 460,2 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (12). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen × 460,2 mg = 8.007,5 mg.

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 87 Durchstechflaschen à 100 mg = 8.700,00 mg.

Trastuzumab deruxtecan

Die empfohlene Dosierung für T-DXd beträgt 5,4 mg/kg KG (entspricht bei einem durchschnittlichen KG von Frauen in Höhe von 69,2 kg = 373,7 mg) intravenös an Tag 1 eines 21-Tagezyklus (9). Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Jahresdosis von 6.502,4 mg.

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 69,6 Durchstechflaschen à 100 mg = 6.960,0 mg.

Sacituzumab govitecan

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

Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 139,2 Durchstechflaschen à 200 mg = 27.840,0 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. 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 3-21: 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		
Dato-DXd	DATROWAY 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 19805775 Taxe-VK: 2.040,84 €	1.925,81 € [1,77 € ^a ; 113,26 € ^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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation a)		
Capecitabin	ECANSYA 150 mg Filmtabletten 120 Stück PZN 10050370 Taxe-VK: 50,08 € (FB: 54,15 €)	48,99 € [1,77 € ^a ; 3,39 € ^c]
	ECANSYA 500 mg Filmtabletten 120 Stück PZN 10050430 Taxe-VK: 140,31 € (FB: 151,84 €)	138,95 € [1,77 € ^a ; 11,12€ ^c]
Eribulin	ERIBULIN STADA 0,44 mg/ml Injektionslösung 2 ml 6 Durchstechflaschen PZN 19167286 Taxe-VK: 2.192,73 €	2.086,44 € [1,77 € ^a ; 104,52 € ^{b,d}]
Vinorelbin	VINORELBIN Accord 10 mg/ml 1×10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 13168310 Taxe-VK: 38,90 €	35,82 € [1,77 € ^a ; 1,31 € ^b]
	VINORELBIN Accord 10 mg/ml 1×50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 13168333 Taxe-VK: 152,64 €	144,16 € [1,77 € ^a ; 6,71 € ^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
Docetaxel	DOCETAXEL Accord 20 mg/1 ml 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 09948870 Taxe-VK: 112,47 €	105,90 € [1,77 € ^a ; 4,80 € ^b]
	DOCETAXEL Zentiva 160 mg/8 ml 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 16809347 Taxe-VK: 515,78 €	490,07 € [1,77 € ^a ; 23,94 € ^b]
Doxorubicin	DOXO-CELL 150 mg Injektionslösung 1 Durchstechflasche PZN 07356964 Taxe-VK: 314,76 € (FB: 418,36 €)	384,39 € [1,77 € ^a ; 32,20 € ^c]
	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Durchstechflasche PZN 10267454 Taxe-VK: 210,67 € (FB: 285,79 €)	262,31 € [1,77 € ^a ; 21,71 € ^c]
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 17313281 Taxe-VK: 721,49 €	629,85 € [1,77 € ^a ; 89,87 € ^{b,d}]
	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 17313306 Taxe-VK: 1.778,90 €	1.552,44 € [1,77 € ^a ; 224,69 € ^{b,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
Epirubicin	EPIRUBICIN Hikma 2 mg/ml 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 17867938 Taxe-VK: 39,51 €	36,40 € [1,77 € ^a ; 1,34 € ^b]
	EPIRUBICIN Hikma 2 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 17867950 Taxe-VK: 300,84 €	285,33 € [1,77 € ^a ; 13,74 € ^b]
	EPI TEVA 2 mg/ml 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 05505880 Taxe-VK: 155,44 €	146,83 € [1,77 € ^a ; 6,84 € ^b]
Paclitaxel	AXITAXEL 6 mg/ml 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 04616063 Taxe-VK: 845,77 €	804,40 € [1,77 € ^a ; 39,60 € ^b]
	NEOTAXAN 30 mg 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 03062705 Taxe-VK: 94,09 €	88,39 € [1,77 € ^a ; 3,93 € ^b]
Nab-Paclitaxel	PAZENIR 5 mg/ml 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 1 Durchstechflasche PZN 14375146 Taxe-VK: 429,36 €	407,75 € [1,77 € ^a ; 19,84 € ^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
Teilpopulation b)		
T-DXd	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]
Teilpopulation c)		
T-DXd	Siehe Teilpopulation b)	
SG	TRODELVY 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche PZN 17604305 Taxe-VK: 1.115,07 €	1.052,19 € [1,77 € ^a ; 61,11 € ^b]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 c: Bei der standardisierten Kostenberechnung wird gemäß Formatvorlage bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10 %ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt. d: Patentfreie, wirkstoffgl. Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b Abkürzungen: Abs.: Absatz; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecán; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SG: Sacituzumab govitecan; SGB: Sozialgesetzbuch; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; VK: Verkaufspreis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (21) mit Datenstand 15. März 2025		

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

Die Angaben in Tabelle 3-21 sind der Datenbank der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) mit Datenstand 15. März 2025 entnommen (21). Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung stehen, wird die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-Verkaufspreis (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 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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				
Dato-DXd	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem, metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapie-linie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prä-/Postmedikation: Dexamethason	3–10	17,4
		Prämedikation: Ondansetron	2–4	17,4
		Prämedikation: Dimetinden	1	17,4
		Prämedikation: Paracetamol	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	16,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a)				
Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Eribulin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52,1
	Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52,1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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
Docetaxel	inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	5,0–11,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	5,0–11,0
Pegyliertes liposomales Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13,0
Epirubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	10,0–16,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	10,0–16,0

Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason	2	17,4
		Prämedikation: Cimetidin	1	17,4
		Prämedikation: Dimetinden	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Teilpopulation b)				
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prä-/Postmedikation: Dexamethason	3–10	17,4
		Prämedikation: Ondansetron	2–4	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	16,4

Teilpopulation c)				
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Siehe Teilpopulation b)		
SG		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	34,8
		Prä-/Postmedikation: Dexamethason	6–20	34,8
		Prämedikation: Ondansetron	4–8	34,8
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	33,8
		Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	1	1,0

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
Quelle: (17, 22–30)

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

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung pro Jahr zusammengestellt (24–30). Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient*innen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden/jede Patient*in infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch ärztliches Fachpersonal), 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

Datopotamab deruxtecan

Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Behandlung mit Dato-DXd erfolgt als intravenöse Infusion. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Dato-DXd muss unter der Aufsicht eines ärztlichen Personals angewendet werden, das Erfahrung mit der Anwendung von onkologischen Präparaten hat (16). Gemäß Fachinformation sollen alle Patient*innen im Rahmen einer Behandlung mit Dato-DXd eine Prämedikation aus Paracetamol zur Vorbeugung infusionsbedingter Reaktionen und prophylaktischen Antiemetika (Dexamethason mit 5-Hydroxytryptamin [5-HT₃]-Rezeptorantagonisten sowie andere Arzneimittel wie Neurokinin-1 [NK1]-Rezeptorantagonisten) zur Vorbeugung von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen erhalten (16).

Grundsätzlich richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potenzial der Medikamente. Entsprechend S3-Leitlinie hat die Antiemetikagabe immer als Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapieapplikation zu erfolgen. Die orale Gabe der Antiemetika ist der intravenösen Gabe ebenbürtig. Die Prophylaxe muss am 1. Tag der Chemotherapieapplikation (akute Phase) und an den Tagen 2–3 oder 4 (verzögerte Phase) erfolgen (18).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10,0–20,0 mg intravenös oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2–3-mal täglich 4,0–8,0 mg über 1–3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (27, 29). Dies entspricht pro Zyklus einer Gabe von mindestens 1 × 10,0 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 2-mal täglich 4,0 mg für Tag 1 nach Chemotherapiegabe bis maximal 1 × 20,0 mg (vor

Beginn der Chemotherapie) und 3-mal täglich 8,0 mg über 3 Tage nach erfolgter Chemotherapie. Dies entspricht pro Zyklus einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg + 2 Tabletten à 4 mg bis maximal 1 Tablette à 20 mg + 18 Tabletten à 4 mg (27, 29).

5-HT3-Rezeptorantagonist

Als 5-HT3-Rezeptorantagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (31).

Ondansetron intravenös wurde als Wirkstoff für die Berechnungen der Begleitmedikation herangezogen. Pro Zyklus ergibt sich ein Verbrauch von mindestens $2 \times 8,0$ mg (am Tag vor und am Tag nach der Chemotherapie) bis $4 \times 8,0$ mg (am Tag vor und bis 3 Tage nach Chemotherapie) (24).

Dimetinden

Vor der Gabe von Dato-DXd sollte ein Antihistaminikum verabreicht werden. Gemäß üblichem Schema, welches beispielsweise auch Anwendung bei Paclitaxel findet, wird eine Gabe von 50,0 mg Diphenhydramin oder von einem vergleichbaren Antihistaminikum empfohlen (11). Da in der ABDA-Datenbank (und somit in der Lauer-Taxe) derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Einnahme gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimetinden wird in Abhängigkeit des KG mit 1,0 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 (26).

Paracetamol

Zur Vorbeugung von infusionsbedingten Reaktionen sollte pro Infusion von Dato-DXd eine Gabe von Paracetamol erfolgen. Eine übliche Dosisspanne, die im Rahmen von Chemotherapien verabreicht wird, beträgt 650,0–1.000,0 mg Paracetamol. (25, 30, 32). Aufgrund der am deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken wird auf eine Dosierung von 500,0–1.000,0 mg zurückgegriffen.

Angaben zur zVT

Capecitabin

Für Capecitabin sind entsprechend Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (14).

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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung für die Berechnung veranschlagt. Die Behandlung mit Eribulin erfolgt als intravenöse Injektion über eine Dauer von 2–5 Minuten (13).

Vinorelbin

Für Vinorelbin ist entsprechend der Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Vinorelbin kann als langsamer Bolus (6 bis 10 Minuten) oder als Kurzinfusion (20 bis 30 Minuten) gegeben werden (5).

Docetaxel

Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Docetaxel wird als Infusion über 60 Minuten verabreicht (6, 15).

Doxorubicin

Entsprechend der Fachinformation von Doxorubicin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Doxorubicin wird intravenös als Bolusinjektion innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu 1 Stunde oder als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden (1, 2).

Pegyliertes liposomales Doxorubicin

Für pegyliertes liposomales Doxorubicin ist entsprechend der Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Diese kann über eine Dauer von 60 oder 90 Minuten infundiert werden (8).

Epirubicin

Epirubicin kann gemäß Fachinformation als gebrauchsfertige Lösung oder nach Herstellung einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt werden. Daher werden die möglichen Kosten der Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung für die Berechnung veranschlagt. Die Behandlung mit Epirubicin erfolgt als intravenöse Injektion über eine Dauer von 3–5 Minuten (3, 4).

Paclitaxel

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als 3-stündige intravenöse Infusion. Gemäß Fachinformation müssen alle Patient*innen im Rahmen einer Behandlung mit Paclitaxel mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten z. B. entsprechend des nachstehenden Schemas vorbehandelt werden: Dexamethason 20 mg oral oder intravenös, Diphenhydramin 50,0 mg intravenös (oder ein vergleichbares Antihistaminikum) und Cimetidin 300,0 mg oder Ranitidin 50,0 mg intravenös (7, 11).

Dexamethason

Etwa 12 und 6 Stunden vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20,0 mg Dexamethason oral eingenommen; dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (27, 29).

Cimetidin oder Ranitidin

Da die Zulassung ranitidinhaltiger Arzneimittel aufgrund von Verunreinigungen durch N-Nitrosodimethylamin in der Europäischen Union (EU) momentan suspendiert ist (33), wird

Cimetidin zur Berechnung herangezogen. Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300,0 mg intravenös verabreicht, dies entspricht 2 Ampullen mit 2 mL Cimetidin à 200 mg/2 mL (28).

Dimetinden

Vor der Gabe von Paclitaxel soll 50,0 mg Diphenhydramin intravenös verabreicht werden. Da in der ABDA-Datenbank (und somit in der Lauer-Taxe) derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Einnahme gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimetinden wird in Abhängigkeit des KG mit 1,0 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 (26).

Nab-Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Nab-Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Die Behandlung erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (12).

Trastuzumab deruxtecan

Gemäß Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Behandlung mit T-DXd erfolgt als intravenöse Infusion. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen als 30-minütige Infusionen gegeben werden. T-DXd muss unter der Aufsicht eines ärztlichen Personals angewendet werden, das Erfahrung mit der Anwendung von onkologischen Präparaten hat (9). Gemäß Fachinformation sollen alle Patient*innen im Rahmen einer Behandlung mit T-DXd eine Prämedikation als Kombinationsschema mit 2 oder 3 Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen (9).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10,0–20,0 mg intravenös oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2- bis 3-mal täglich 4,0–8,0 mg über 1–3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (4, 27, 29). Dies entspricht pro Zyklus einer Gabe von mindestens 1 × 10,0 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 2-mal täglich 4,0 mg für Tag 1 nach Chemotherapiegabe bis maximal 1 × 20,0 mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 3-mal täglich 8,0 mg über 3 Tage nach erfolgter Chemotherapie. Dies entspricht pro Zyklus einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg + 2 Tabletten à 4 mg bis maximal 1 Tablette à 20 mg + 18 Tabletten à 4 mg (27, 29).

5-HT₃-Rezeptorantagonist

Als 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (31).

Ondansetron intravenös wurde als Wirkstoff für die Berechnungen der Begleitmedikation herangezogen. Pro Zyklus ergibt sich ein Verbrauch von mindestens $2 \times 8,0$ mg (am Tag vor und am Tag nach der Chemotherapie) bis $4 \times 8,0$ mg (am Tag vor und bis 3 Tage nach Chemotherapie) (24).

Sacituzumab govitecan

Gemäß Fachinformation von SG ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Behandlung mit SG erfolgt als intravenöse Infusion. Die erste Infusion soll über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden. Die nachfolgenden Infusionen sollen über einen Zeitraum von 1–2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden. Gemäß Fachinformation sollen alle Patient*innen im Rahmen einer Behandlung mit SG eine Prämedikation als Kombinationsschema mit 2 oder 3 Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen (10).

Dexamethason

Zur Prophylaxe und Therapie von zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata gelten für Dexamethason folgende Dosierungsempfehlungen: 10,0–20,0 mg intravenös oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2- bis 3-mal täglich 4,0–8,0 mg über 1–3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) (27, 29). Dies entspricht pro Gabe von SG einer Gabe von mindestens $1 \times 10,0$ mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 2-mal täglich 4,0 mg für Tag 1 nach Chemotherapiegabe bis maximal $1 \times 20,0$ mg (vor Beginn der Chemotherapie) und 3-mal täglich 8,0 mg über 3 Tage nach erfolgter Chemotherapie. Dies entspricht pro Gabe von SG einem Verbrauch von mindestens einer halben Tablette à 20 mg + 2 Tabletten à 4 mg bis maximal 1 Tablette à 20 mg + 18 Tabletten à 4 mg (27, 29).

5-HT₃-Rezeptorantagonist

Als 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stehen die Wirkstoffe Granisetron, Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron zur Verfügung. Die tägliche Einmalgabe und die geringste wirksame Dosis sind ausreichend (31).

Ondansetron intravenös wurde als Wirkstoff für die Berechnungen der Begleitmedikation herangezogen. Pro Gabe von SG ergibt sich ein Verbrauch von mindestens $2 \times 8,0$ mg (am Tag vor und am Tag nach der Chemotherapie) bis $4 \times 8,0$ mg (am Tag vor und bis 3 Tage nach Chemotherapie) (24).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dato-DXd	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	100,00 €
Prämedikation: Dexamethason 10,0–20,0 mg oral	2,17 €
Postmedikation: Dexamethason 4,0–8,0 mg oral	0,72 €
Prämedikation: Ondansetron 8,0 mg intravenös	4,14 €
Prämedikation: Dimetinden 50,0 mg oral	3,49 €
Prämedikation: Paracetamol 500,0–1.000,0 mg oral	0,16–0,30 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Teilpopulation a)	
Eribulin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Vinorelbin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Docetaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Doxorubicin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Epirubicin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Prämedikation: Dexamethason 20,0 mg oral	2,17 €
Prämedikation: Cimetidin 300,0 mg intravenös	1,92 €
Prämedikation: Dimetinden 50,0 mg oral	3,49 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nab-Paclitaxel	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Teilpopulation b)	
T-DXd	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	100,00 €
Prämedikation: Dexamethason 10,0–20,0 mg oral	2,17 €
Postmedikation: Dexamethason 4,0–8,0 mg oral	0,72 €
Prämedikation: Ondansetron 8,0 mg intravenös	4,14 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Teilpopulation c)	
T-DXd	<i>Siehe Teilpopulation b)</i>
SG	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	100,00 €
Prämedikation: Dexamethason 10,0–20,0 mg oral	2,17 €
Postmedikation: Dexamethason 4,0–8,0 mg oral	0,72 €
Prämedikation: Ondansetron 8,0 mg intravenös	4,14 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	54,90 €
a: Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (23). Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan Quelle: (17, 21–23)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Leistungen des einheitlichen Bewertungsmaßstabs

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM, Stand: 2025/Q1) herangezogen und aufgeführt (22).

Herstellung parenteraler Lösungen/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100,00 € berechnet (23).

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 (22).

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 ABDA-Datenbank (Stand: 15. März 2025) (21).

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

Prämedikation Datopotamab deruxtecan

Die Prämedikation mit Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 × 20 mg, Pharmazentralnummer [PZN] 13721936) berechnet und mit 2,17 € pro Einheit beziffert. Die Postmedikation mit Dexamethason im Anschluss an die Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten (100 × 4 mg, PZN 08918832) 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 09617363) berechnet und mit 4,14 € pro Einheit beziffert.

Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (5 × 4 mg Injektionslösung, PZN 14039916) mit 3,49 € pro Einheit berechnet.

Die Prämedikation mit Paracetamol wird anhand einer Packung APOGEN Paracetamol 500 mg Tabletten (20 × 500 mg, PZN 18668141) sowie PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten (10 × 1.000 mg, PZN 09263936) berechnet. Die Kosten werden mit 0,16–0,30 € pro Einheit beziffert.

Prämedikation Paclitaxel

Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 × 20 mg, PZN 13721936) berechnet und mit 2,17 € pro Einheit beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 × 2 ml, PZN 4109633) mit 1,92 € pro Einheit veranschlagt. Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (5 × 4 mg Injektionslösung, PZN 14039916) mit 3,49 € pro Einheit berechnet (siehe Tabelle 3-23).

Prämedikation Trastuzumab deruxtecan

Die Prämedikation mit Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 × 20 mg, PZN 13721936) berechnet und mit 2,17 € pro Einheit beziffert. Die Postmedikation mit Dexamethason im Anschluss an die Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten (100 × 4 mg, PZN 08918832) 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 09617363) berechnet und mit 4,14 € pro Einheit beziffert.

Prämedikation Sacituzumab govitecan

Die Prämedikation mit Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 × 20 mg, PZN 13721936) berechnet und mit 2,17 € pro Einheit beziffert. Die Postmedikation mit Dexamethason im Anschluss an die Chemotherapie wird anhand einer Packung DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten (100 × 4 mg, PZN 08918832) 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 09617363) berechnet und mit 4,14 € pro Einheit beziffert.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dato-DXd	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem, metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	1.740,00 €
		Prä- und Postmedikation: Dexamethason	44,08–264,45 €
		Prämedikation: Ondansetron	144,12–288,25 €

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
	Therapie und mindestens eine Chemotherapie-linie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	Prämedikation: Dimetinden	121,45 €
		Prämedikation: Paracetamol	2,74–5,24 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	136,12 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.208,96–2.575,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation a)			
Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Eribulin	HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	3.480,00 €

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
Vinorelbin	Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	5.210,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	432,43 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.642,43 €
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	355,83 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.095,83 €
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	500,00–1.100,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	41,50–91,30 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	541,50–1.191,30 €

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
Pegyliertes liposomales Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	1.300,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	265,85 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.565,85 €
Epirubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.000,00–1.600,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	83,00–132,80 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.083,00–1.732,80 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	1.740,00 €
		Prämedikation: Dexamethason	75,59 €
		Prämedikation: Cimetidin	66,64 €
	Prämedikation: Dimetinden	121,45 €	
	Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	355,83 €	
	Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.359,51 €	

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
Nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	144,42 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.884,42 €
Teilpopulation b)			
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	1.740,00 €
		Prä- und Postmedikation: Dexamethason	44,08–264,45 €
		Prämedikation: Ondansetron	144,12–288,25 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	136,12 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	2.084,77–2.449,27 €

Teilpopulation c)			
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Siehe Teilpopulation b)	
SG		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	3.480,00 €
		Prä- und Postmedikation: Dexamethason	88,16–528,92 €
		Prämedikation: Ondansetron	288,25–576,50 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	691,21 €
		Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	54,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.602,52–5.331,53 €

a: Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (23).

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: (17, 22–30)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dato-DXd	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem, metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	167.545,47 €	468,96–835,96 €	1.740,00 €	169.754,43–170.121,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a)					
Capecitabin	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine	2.455,45 €	-	-	2.455,45 €
Eribulin		36.304,06 €	-	3.480,00 €	39.784,06 €
Vinorelbin		7.510,74–9.376,96 €	432,43 €	5.210,00 €	13.153,17–15.019,39 €
Docetaxel		10.369,88 €	355,83 €	1.740,00 €	12.465,71 €
Doxorubicin		1.921,95–2.885,41 €	41,50–91,30 €	500,00–1.100,00 €	2.463,45–4.076,71 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin		36.557,82 €	265,85 €	1.300,00 €	38.123,67 €
Epirubicin		4.685,60–5.147,68 €	83,00–132,80 €	1.000,00–1.600,00 €	5.768,60–6.880,48 €

Paclitaxel	zusätzliche systemische Therapie im	15.534,55 €	619,51 €	1.740,00 €	17.894,06 €
Nab-Paclitaxel	inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	35.474,25 €	144,42 €	1.740,00 €	37.358,67 €
Teilpopulation b)					
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	100.821,86 €	344,78–709,27 €	1.740,00 €	102.906,64–103.271,13 €

Teilpopulation c)					
T-DXd	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Siehe Teilpopulation b)			
SG		146.464,85 €	1.122,52– 1.851,53 €	3.480,00 €	151.067,37– 151.796,38 €
Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (17)					

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

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.

Versorgungskontext

Die Zielpopulation von Dato-DXd umfasst erwachsene Patient*innen mit inoperablem, metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen im deutschen Versorgungskontext theoretisch 4.126–10.593 Patient*innen in der GKV für die Behandlung mit Dato-DXd infrage. Patient*innen im Anwendungsgebiet mit HR-positiven, HER2-negativem Brustkrebs befinden sich in der 4. und 5. Therapielinie. Diesen Patient*innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs stehen im Anwendungsgebiet nur noch Chemotherapien oder eine Therapie mit den ADC T-DXd oder SG als Therapieoptionen zur Verfügung.

Die Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Nutzen (Abschnitt 3.2.5) entspricht der Anzahl aller Patient*innen in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch die theoretische, maximale Anzahl an Patient*innen in Deutschland dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Präferenzen von Patient*innen/Ärzt*innen, Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht wird.

Präferenzen von Patient*innen/Ärzt*innen

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

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patient*innen mit vorzeitigem Therapieabbruch bereits einen Teil der Behandlung erhalten, sodass ein Herausrechnen dieser Patient*innen aus der Zielpopulation den Versorgungsanteil mit Dato-DXd unterschätzen würde. Zum anderen können Patient*innen mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen sein, dass die Studienpopulation durch die Ein- und Ausschlusskriterien nur Patient*innen mit prinzipieller Eignung für eine anti-HER2- und Chemotherapie umfasst. Gemäß Fachinformation ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Dato-DXd bis zur Rückbildung der Nebenwirkung bzw. der Abbruch einer Behandlung mit Dato-DXd vorgesehen bei:

- Interstitieller Lungenerkrankung
- Keratitis
- Stomatitis

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Dato-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 Dato-DXd überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird. Der Anteil der Patient*innen, der im stationären Bereich mit Dato-DXd behandelt wird, ist somit als gering einzuschätzen. Eine Quantifizierung des Anteils dieser Patient*innen ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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.

Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus sind die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1–3, 5, 6, 8–14).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der ABDA-Datenbank (Stand: 15. März 2025) entnommen (21). Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 1/2025) und die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01. Oktober 2009, der so genannten „Hilfstaxe“, entnommen (22, 23).

Die Angaben zum durchschnittlichen KG und zur durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt aus der aktuell gültigen Version des Mikrozensus von 2021 zitiert (20). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (19).

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. STADAPHARM GmbH (STADAPHARM). Fachinformation DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung: Stand: Juni 2021. 2021. [Zugriff am: 25.03.2025].
2. Hexal AG (Hexal). Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml: Stand: Juni 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
3. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
4. TEVA GmbH (TEVA). Fachinformation Epi Teva® 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung: Stand: November 2022. 2022. [Zugriff am: 25.03.2025].
5. Accord Healthcare B.V. (Accord). Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
6. Accord Healthcare S.L.U. (Accord). Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/1 ml 80 mg/4 ml 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
7. AxioNovo GmbH. Fachinformation axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Februar 2020. 2020. [Zugriff am: 25.03.2025].
8. Baxter Holding B.V. (Baxter). Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: August 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
9. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Oktober 2024. 2024. [Zugriff am: 25.03.2025].
10. Gilead Sciences Ireland UC (Gilead). Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juli 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
11. Hexal AG (Hexal). Fachinformation NeoTaxan®: Stand: Juni 2021. 2021. [Zugriff am: 25.03.2025].
12. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand: August 2024. 2024. [Zugriff am: 25.03.2025].
13. STADAPHARM GmbH (STADAPHARM). Fachinformation Eribulin STADA® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand: Juli 2024. 2024. [Zugriff am: 25.03.2025].
14. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Ecansya® 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten: Stand: April 2021. 2021. [Zugriff am: 25.03.2025].
15. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Oktober 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
16. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April

2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
17. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Kostenberechnung 2025.
18. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 – Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 25.03.2025].
19. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1916; 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
20. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 25.03.2025].
21. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Auszug aus der ABDA-Datenbank mit Stand 15.03.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://abdata.de/abdata-profil/>. [Zugriff am: 15.03.2025].
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2025/Q1. 2025. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
23. GKV-Spitzenverband (GKV-SV). Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 15. Oktober 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf. [Zugriff am: 25.03.2025].
24. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Ondansetron B. Braun 2 mg/ml Injektionslösung: Stand: Januar 2022. 2022. [Zugriff am: 25.03.2025].
25. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten: Stand: Dezember 2024. 2024. [Zugriff am: 07.04.2025].
26. Gebro Pharma GmbH (Pharmore). Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung: Stand: Februar 2018. 2018. [Zugriff am: 25.03.2025].
27. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dexamethason JENAPHARM®: Stand: März 2023. 2023. [Zugriff am: 25.03.2025].
28. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2013. 2013. [Zugriff am: 25.03.2025].
29. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten: Stand: Januar 2022. 2022. [Zugriff am: 25.03.2025].
30. Fairmed Healthcare GmbH. Fachinformation Apogen Paracetamol 500 mg: Stand: Januar 2025. 2025. [Zugriff am: 28.04.2025].
31. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: Langversion 1.3 AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OL1_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 25.03.2025].

32. Clemmons A, Gandhi A, Clarke A, Jimenez S, Le T, Ajebo G. Premedications for Cancer Therapies: A Primer for the Hematology/Oncology Provider. J Adv Pract Oncol. 2021; 12(8):810–32. doi:10.6004/jadpro.2021.12.8.4.
33. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von N-Nitrosodimethylamin (NDMA). 2022. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/ranitidin.html. [Zugriff am: 05.04.2025].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation zu Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) entnommen (1).

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

Dato-DXd muss von einem/r Arzt*in verordnet und unter der Aufsicht eines/r Arzt*in angewendet werden, der/die Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat.

Patient*innen zur Behandlung eines inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER-2 negativen Brustkrebs müssen basierend auf einem dokumentierten HER2-negativen Ergebnis ausgewählt werden, das – falls verfügbar – mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung oder durch einen alternativen validierten Test ermittelt wurde.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Lagerung von Dato-DXd erfolgt im Kühlschrank (2–8 °C).

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

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

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Dato-DXd ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einer/m Ärzt*in oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden.

Dato-DXd 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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Dato-DXd beträgt 6,0 mg/kg (bis maximal 540 mg bei Patient*innen ≥ 90 kg) KG und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Die erste Infusion muss über 90 Minuten verabreicht werden. Die Patient*innen müssen während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der 1. Dosis auf Anzeichen oder Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Anschließende Infusionen sind über 30 Minuten zu verabreichen, wenn die vorherigen Infusionen vertragen wurden. Die Patient*innen müssen während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der Infusion beobachtet werden.

Wenn die Patient*innen Symptome im Zusammenhang mit einer Infusion zeigen, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Dato-DXd gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Infusion ist Dato-DXd dauerhaft abzusetzen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung erfordern.

Die Dosis von Dato-DXd darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 3-26: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Anzuwendende Dosis
Empfohlene Initialdosis	6 mg/kg (bis maximal 540 mg bei Patient*innen ≥ 90 kg)
1. Dosisreduktion	4 mg/kg (bis maximal 360 mg bei Patient*innen ≥ 90 kg)
2. Dosisreduktion	3 mg/kg (bis maximal 270 mg bei Patient*innen ≥ 90 kg)

Tabelle 3-27: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
ILD/Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Schweregrad 1)	Dosis aussetzen, bis Schweregrad 0 ^b erreicht ist, 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 3-26) - Sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Schweregrad 2 oder höher)	- Dauerhaft absetzen - Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis umgehend eine Kortikosteroid-Behandlung einleiten
Keratitis	Schweregrad 2	Dosis aussetzen, bis Schweregrad 1 oder niedriger erreicht ist, dann Dosis beibehalten
	Schweregrad 3	Dosis aussetzen, bis Schweregrad 1 oder niedriger erreicht ist, dann Dosis um 1 Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-26)
Stomatitis	Schweregrad 2	- Dosis aussetzen, bis Schweregrad 1 oder niedriger erreicht ist - Behandlung mit der gleichen Dosis wie beim ersten Auftreten fortsetzen - Bei erneutem Auftreten in Betracht ziehen, die Behandlung mit reduzierter Dosisstufe fortzusetzen (siehe Tabelle 3-26)
	Schweregrad 3	- Dosis aussetzen, bis Schweregrad 1 oder niedriger erreicht ist - Behandlung mit reduzierter Dosisstufe fortsetzen (siehe Tabelle 3-26)
	Schweregrad 4	Dauerhaft absetzen
a: Gemäß NCI CTCAE, Version 5.0. b: Schweregrad 0 bezieht sich auf das vollständige Abklingen der ILD/Pneumonitis, einschließlich des Verschwindens radiologischer Befunde im Zusammenhang mit aktiver ILD/Pneumonitis. Eine verbleibende Narbenbildung oder Fibrose nach Abklingen der ILD/Pneumonitis wird nicht als aktive Erkrankung angesehen. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; NCI: National Cancer Institute		

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäumt wird, muss 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 aufrechtzuerhalten.

Besondere Patient*innengruppen***Ältere Patient*innen***

Bei Patient*innen im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Dato-DXd erforderlich. Für Patient*innen im Alter von 85 Jahren oder älter liegen zu Dato-DXd nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patient*innen mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [ClCr] ≥ 30 und < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die empfohlene Dosierung von Dato-DXd bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patient*innen mit schweren Nierenfunktionsstörungen müssen sorgfältig überwacht werden. Bei Patient*innen, die zu Beginn der Behandlung eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion hatten und die Dato-DXd 6 mg/kg erhielten, wurden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als bei solchen mit normaler Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patient*innen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $\leq$ oberer Normwert [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartat-Transaminase [AST]-Wert $> ULN$ oder Gesamtbilirubin $> 1\text{--}1,5 \times ULN$, unabhängig vom AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 1,5\text{--}3 \times ULN$, unabhängig vom AST-Wert) abzugeben. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patient*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 3 \times ULN$, unabhängig vom AST-Wert) vor. Daher müssen Patient*innen mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dato-DXd enthält eine zytotoxische Komponente und muss unter der Aufsicht eines/einer Ärzt*in angewendet werden, der/die Erfahrung mit der Anwendung von Zytostatika hat. Es sind geeignete Verfahren für die Zubereitung, Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen und zytotoxischen Arzneimitteln anzuwenden (siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation).

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

Bei Patient*innen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD), einschließlich Pneumonitis, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet.

Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung durchzuführen. Die Konsultation eines/r Pneumolog*in muss in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 1) muss eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Die Behandlung mit Dato-DXd muss bis zur Erholung auf Schweregrad 0 verzögert werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 2 oder höher) ist umgehend eine systemische Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die systemische Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Dato-DXd muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Schweregrad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und müssen sorgfältig überwacht werden.

Keratitis

Dato-DXd kann unerwünschte Wirkungen auf der Augenoberfläche, einschließlich Keratitis, verursachen. Die Anzeichen und Symptome einer Keratitis können trockenes Auge, verstärkte Tränensekretion, Photophobie und Sehstörungen umfassen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patient*innen sind anzuweisen, zur Prophylaxe mehrmals täglich konservierungsmittelfreie, befeuchtende Augentropfen zu verwenden. Den Patient*innen ist zu raten, keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, diese werden ihnen von einem/r Augenarzt*in verordnet. Bei neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden okulären Anzeichen und Symptomen, die auf eine Keratitis hindeuten könnten, sind die Patient*innen umgehend zu einer entsprechenden augenärztlichen Untersuchung zu überweisen. Die Keratitis muss

überwacht werden, und wenn die Diagnose bestätigt wird, muss die Dosis verzögert, reduziert oder Dato-DXd dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patient*innen mit einer klinisch signifikanten Hornhauterkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patient*innen mit vorbestehender Keratitis sind sorgfältig zu überwachen.

Stomatitis

Bei Patient*innen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, sind Fälle von Stomatitis, einschließlich Mundgeschwüre und orale Mukositis, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Zusätzlich zu einer guten Mundhygiene wird zu Beginn und während der Behandlung mit Dato-DXd die tägliche Anwendung einer steroidhaltigen Mundspülung (z. B. Dexamethason orale Lösung 0,1 mg/ml 4-mal täglich oder eine ähnliche steroidhaltige Mundspülung) zur Prophylaxe und Behandlung empfohlen. Wenn es klinisch angezeigt ist, können Antimykotika gemäß den nationalen Leitlinien in Betracht gezogen werden. Falls keine prophylaktische steroidhaltige Mundspülung zur Verfügung steht, wird die Verwendung einer milden Mundspülung (z. B. eine alkoholfreie und/oder bikarbonathaltige Mundspülung) gemäß den nationalen Leitlinien empfohlen. Außerdem kann in Betracht gezogen werden, während der Infusion kleine Eiswürfel oder Eiswasser im Mund zu behalten. Beim Auftreten einer Stomatitis kann die Häufigkeit der Mundspülungen erhöht und/oder es können andere topische Behandlungen angewendet werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung kann die Dosis verzögert, reduziert oder Dato-DXd dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Embryofetale Toxizität

Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkmechanismus kann die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Dato-DXd zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Dato-DXd-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 Dato-DXd eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Dato-DXd bei

Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien mit Dato-DXd zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Allerdings wurden klinische Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit T-DXd durchgeführt, das den gleichen DXd-Payload wie Dato-DXd enthält. Die $C_{\max}$ von DXd wurde durch Ritonavir (einen Inhibitor von Cytochrom-P450 (CYP) 3A4 und Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1 und 1B3) oder Itraconazol (einen Inhibitor von CYP3A4) nicht beeinflusst. Die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve wurde durch beide Inhibitoren um das 1,2-Fache erhöht, was als nicht klinisch relevant angesehen wurde. Daher haben CYP3A4-, OATP1B1- und OATP1B3-Inhibitoren höchstwahrscheinlich keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Deruxtecan, das aus Dato-DXd freigesetzt wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Dato-DXd-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Dato-DXd-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Dato-DXd-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dato-DXd bei Schwangeren vor. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkmechanismus ist allerdings zu erwarten, dass die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente DXd auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen kann, wenn es schwangeren Frauen gegeben wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Dato-DXd während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patientinnen müssen über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden, bevor sie schwanger werden, und unverzüglich ihren/e Arzt*in kontaktieren, sobald sie schwanger werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dato-DXd in die Muttermilch übergeht. Humanes Immunglobulin G wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern müssen Frauen das Stillen vor Beginn der Behandlung mit Dato-DXd beenden. Frauen dürfen 1 Monat nach Beendigung der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten über die Auswirkungen von Dato-DXd auf die Fertilität vor. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Dato-DXd die männliche und weibliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Männer und Frauen müssen sich vor der Behandlung bezüglich der Fertilitätserschaltung beraten lassen. Es ist nicht bekannt, ob Dato-DXd oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd kein Sperma spenden oder konservieren lassen. Frauen dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Dato-DXd keine Eizellen spenden oder für den eigenen Gebrauch entnehmen lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dato-DXd kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patient*innen müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Dato-DXd an Ermüdung oder Sehstörungen leiden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach § 107 c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Produkt innerhalb von 6 Monaten nach der Genehmigung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

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

Risikomanagement-Plan

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (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 (EMA)
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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 Dato-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 Dato-DXd vorliegen.

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

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

Tabelle 3-28: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	ILD/Pneumonitis Keratitis
Wichtige potenzielle Risiken	Embryofetale Toxizität
Fehlende Informationen	Keine
Abkürzungen: ILD: Interstitielle Lungenerkrankung	

Tabelle 3-29: Wichtiges identifiziertes Risiko – ILD/Pneumonitis

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Dosisabhängige Veränderungen in der Lunge wurden in nicht-klinischen Daten und bei Medikamenten einer ähnlichen Klasse beobachtet. Ereignisse von ILD/Pneumonitis, einschließlich tödlicher Verläufe, wurden in der pivotalen klinischen Studie TB01 häufiger im Dato-DXd-Arm als im Kontrollarm berichtet. Ein unabhängiges Adjukationskomitee bewertete alle potenziellen Ereignisse von ILD/Pneumonitis.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es liegen keine bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung von ILD/Pneumonitis nach Verabreichung von Dato-DXd vor. Allerdings können Patient*innen mit einer persönlichen oder familiären Vorbelastung einer ILD/Pneumonitis einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein, ebenso wie Patient*innen, die derzeitige/ehemalige Raucher*innen sind, an Vorerkrankungen leiden (wie Sarkoidose, Autoimmunerkrankungen und Bindegewbserkrankungen) und/oder langfristig bestimmten Schadstoffen/Giften aus der Umwelt oder im beruflichen Umfeld (z. B. Schimmel, Quarzstaub, Asbestfasern, Getreidestaub usw.) ausgesetzt waren.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitte 2 und 4 der PL • Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine
Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxitecan; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; PL: Gebrauchsinformation für (den) Patienten; TB01: TROPION-Breast01	

Tabelle 3-30: Wichtiges identifiziertes Risiko – Keratitis

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Korneale Toxizität wurde in nicht-klinischen Daten und bei Medikamenten einer ähnlichen Klasse beobachtet. In der pivotalen klinischen Studie TB01 wurden Ereignisse von Keratitis häufiger im Dato-DXd-Arm als im Kontrollarm berichtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren für eine durch Dato-DXd induzierte Keratitis identifiziert. Zu den allgemeinen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Keratitis gehören jedoch das Tragen von Kontaktlinsen, eine verminderte Immunität, die lokale Anwendung von Kortikosteroiden, vorbestehende Erkrankungen der Augenoberfläche (z. B. trockenes Auge) und Augenverletzungen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitte 2 und 4 der PL • Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine
Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxitecan; PL: Gebrauchsinformation für (den) Patienten; TB01: TROPION-Breast01	

Tabelle 3-31: Wichtiges potenzielles Risiko – Embryofetale Toxizität

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Erkenntnisse aus nicht-klinischen Daten, der potenzielle Mechanismus des Payloads von Dato-DXd und die bekannten Auswirkungen von Anti-TROP2-Wirkstoffen auf die embryofetale Toxizität lassen vermuten, dass Dato-DXd möglicherweise den Fötus schädigen kann.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitt 2 der PL • Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine
Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecán; PL: Gebrauchsinformation für (den) Patienten; TB01: TROPION-Breast01; TROP2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen 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 ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der EPAR-Produktinformation, dem RMP sowie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten Informationen hinausgehen (2, 3).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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. Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April 2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
2. European Medicines Agency (EMA). Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: Mai 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/datroway-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 13.05.2025].
3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Risk-Management Plan (RMP): Datopotamab deruxtecan - Stand der Information: 14.02.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/datroway-epar-risk-management-plan_en.pdf. [Zugriff am: 13.05.2025].

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 3-32 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 3-32 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 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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)
1	Beobachtung und Betreuung	Datroway® muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Seite 2, Abschnitt 4.2	Ja
2	Herstellung einer Infusionslösung	Datroway® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Datroway® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden. Seite 5, Abschnitt 4.2	Ja
3	Überprüfung des Schwangerschaftsstatus	Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Datroway®- Behandlung der Schwangerschafts- status überprüft werden. Seite 7, Abschnitt 4.4 und 4.6	Ja
4	HER2-Status	Patienten zur Behandlung eines inoperablen oder metastasierten HR-positiven HER-2 negativen Brustkrebs müssen basierend auf einem dokumentierten HER2-negativen Ergebnis ausgewählt werden, das – falls verfügbar – mit einem IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung oder durch einen alternativen validierten Test ermittelt wurde. Seite 2-3, 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	Prämedikation	Vor jeder Infusion von Datroway® muss eine Prämedikation zur Vorbeugung von infusionsbedingten Reaktionen in Betracht gezogen werden, die aus einem Antihistaminikum und Paracetamol (mit oder ohne Glucocorticoide) besteht. Seite 3, Abschnitt 4.2	Ja
6	ILD	Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und müssen sorgfältig überwacht werden. Seite 6, Abschnitt 4.4	Ja
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IVD: In-vitro-Diagnostik Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation mit Stand April 2025 entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, 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 3-32 bei.

Die in Tabelle 3-32 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

Es wurde die Version des 1. Quartals 2025 verwendet.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und

nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die 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. Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April 2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].

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 3-33 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 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nu mm er	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulass- ungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
1	TROPIO N- Breast01	ClinicalTrials.gov NCT05104866	Active, not recruit- ing	LPI: 04.11.2022 LPFV: 25.12.2022	Ja	(1)	732	6
2	TROPIO N- PanTum or01	ClinicalTrials.gov NCT03401385	Active, not recruit- ing	LPI: 14.09.2021 LPFV: 07.10.2021	Nein	(2)	295	0
3	TROPIO N- Lung01	ClinicalTrials.gov NCT04656652	Active, not recruit- ing	LPI: 07.11.2022 LPFV: 07.11.2022	Nein	(3)	604	8
4	TROPIO N- Lung05	ClinicalTrials.gov NCT04484142	Active, not recruit- ing	LPI: 01.03.2022 LPFV: 14.03.2022	Nein	(4)	137	1
Gesamt							1.768	15
In Prozent (%)								0,85 %
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; NCT: National Clinical Trial Quelle: (1–5)								

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.

1. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Table 14.1.2.IA1 Subject recruitment by region, country and centre (Full Analysis set) TROPION-Breast01 2023.
2. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Enrollment by country and centre (Full Analysis Set) TROPION-PanTumor01 2025.
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Enrollment by country and centre (Full Analysis Set) TROPION-Lung01 2025.
4. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Enrollment by country and centre (Full Analysis Set) TROPION-Lung05 2025.
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Datroway (Datopotamab deruxtecan): Procedure No. EMEA/H/C/006547/0000. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/datroway-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 13.05.2025].