

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom
des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-
basierten Erstlinientherapie*

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

Stand: 30.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	105
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik und Staging beim Magenkarzinom	22
Tabelle 3-2: Klassifikation des Magenkarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien	22
Tabelle 3-3: Klassifikation der Tumorstadien gemäß der 7. und der 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien	23
Tabelle 3-4: Modifiziertes HER2/neu-Immunoscoreing beim Magenkarzinom	27
Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland (ICD-10 C16).....	35
Tabelle 3-6: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019/2020	37
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-8: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien III oder IV für das Bezugsjahr 2025.....	41
Tabelle 3-9: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I oder II für das Bezugsjahr 2025	41
Tabelle 3-10: Kumulative Inzidenzen für die Progression zu UICC-Stadium III oder IV in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression	42
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen.....	43
Tabelle 3-12: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ für das Bezugsjahr 2025	43
Tabelle 3-13: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ für das Bezugsjahr 2025.....	44
Tabelle 3-14: HER2-Positivitätsrate bei Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ in Deutschland	45
Tabelle 3-15: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ für das Bezugsjahr 2025	46
Tabelle 3-16: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie für das Bezugsjahr 2025	47
Tabelle 3-17: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV	47
Tabelle 3-18: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie für das Bezugsjahr 2025	48
Tabelle 3-19: Zusammenfassung zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-20: Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2022	51

Tabelle 3-21: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der Karzinome des Magens und des GEJ (ICD-10 C16) für Deutschland für die Jahre 2023 bis 2025	51
Tabelle 3-22: Geschätzte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre (2026 – 2030).....	52
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	53
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	76
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-31: Dosisreduktionsschema	85
Tabelle 3-32: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	85
Tabelle 3-33: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	95
Tabelle 3-34: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	96
Tabelle 3-35: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion.....	97
Tabelle 3-36: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale Toxizität.....	97
Tabelle 3-37: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung	98
Tabelle 3-38: Fehlende Informationen – Anwendung bei Patient*innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung	98
Tabelle 3-39: Fehlende Informationen – Langzeitsicherheit	99
Tabelle 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101
Tabelle 3-41: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anatomie des Magens und Klassifizierung von Karzinomen des GEJ	17
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Bestimmung des HER2-Status	27
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019/2020 je 100.000	36
Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2016–2018	37
Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation	39
Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Transaminase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best Supportive Care
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate)
CE	Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne)
CEP17	Zentromerregion des Chromosoms 17 (Centromeric Region of Chromosome 17)
CISH	Chromogen-In-Situ-Hybridisierung
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTNNA	Catenin-alpha
CYP	Cytochrome P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastro-Esophageal Junction)

Abkürzung	Bedeutung
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland e. V.
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H2	Histamin 2
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom (Hereditary Diffuse Gastric Cancer)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision – German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – German Modification)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-Situ-Hybridisierung
IU	International Unit
IVD	In-Vitro-Diagnostik
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MUGA	Multigated acquisition
NET	Neuroendokriner Tumor
NIU	Nicht-Interventionelle Untersuchung

Abkürzung	Bedeutung
NK1	Neurokinin 1
OATP1B	Organische Anionen transportierende Polypeptide 1B
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PGI-C	Patient Global Impression of Change
P-gp	P-Glykoprotein
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SISH	Silber-In-Situ-Hybridisierung
STROSA	Standardized Reporting of Secondary Data Analyses
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
VK	Verkaufspreis
WHO	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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastro-Esophageal Junction, GEJ) nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie ist:

- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Zuge der Vorbereitung der erneuten Nutzenbewertung von T-DXd wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet stattgefunden.

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.

Laut Fachinformation von Enhertu® ist T-DXd zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1).

Der Zusatznutzen von T-DXd in diesem Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA erstmalig nach der entsprechenden Zulassungserweiterung im Jahr 2023 und auf Grundlage der Zulassungsstudien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 bewertet (2). In diesem Nutzenbewertungsverfahren hatte der G-BA das zuvor genannte Anwendungsgebiet in die beiden folgenden Teilpopulationen aufgeteilt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Nach Veröffentlichung der Studienergebnisse für die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie DESTINY-Gastric04 und auf Grundlage dieser hatte die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach 5. Kapitel § 14 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gestellt. Diesem Antrag hatte der G-BA mit Beschluss vom 3. Juli 2025 stattgegeben und Daiichi Sankyo zur Vorlage eines Nutzendossiers aufgefordert (3).

In die Studie DESTINY-Gastric04 wurden erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eingeschlossen, bei denen nach einer Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie eine Progression aufgetreten war (Einschlusskriterium 4), die aber infolgedessen noch keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten (Ausschlusskriterium 1) (4). Es handelt sich demnach um Patient*innen, die in der zweiten Therapielinie behandelt werden und damit der Teilpopulation a) des vorliegenden Anwendungsgebiets zuzurechnen sind. Dementsprechend hatte Daiichi Sankyo nur für diese Teilpopulation eine erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt und auf diese Teilpopulation bezieht sich auch die Aufforderung des G-BA zur Vorlage eines neuen Dossiers (3).

Im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung von T-DXd hatte der G-BA angegeben, dass als zVT für Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder

des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie die folgenden Wirkstoffe zugrunde zu legen seien (3):

- Docetaxel (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Irinotecan (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Paclitaxel (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Der Festlegung der zVT kann Daiichi Sankyo insoweit folgen, als dass Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel eine im Anwendungsgebiet zugelassene und in der aktuellen S3-Leitlinie als eine bevorzugt empfohlene Therapie zur Zweitlinienbehandlung von Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ ist (5, 6). Diese Empfehlung spiegelt sich in der Versorgungspraxis wider, in der die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel einen hohen Stellenwert besitzt und neben T-DXd als Standardtherapie zum Einsatz kommt.

Die Mono-Chemotherapien Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel sind für die Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ hingegen nicht zugelassen (7–9). Dadurch erfüllen sie das Kriterium 1 zur Bestimmung der zVT in 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO nicht, demnach eine Arzneimittelanwendung, die als Vergleichstherapie in Betracht kommt „*grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben*“ muss. Zwar erlaubt 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 5 VerfO die ausnahmsweise Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zVT, jedoch ausschließlich, wenn einer der folgenden Tatbestände erfüllt ist:

1. „*[Wenn] 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.*“

Im vorliegenden Fall gibt es mit der Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel bereits ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel, das zudem als Teil der zVT bestimmt wurde (Tatbestand 1 nicht erfüllt). Des Weiteren gibt es keine Hinweise oder Belege, dass die Mono-

Chemotherapien Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse im gesamten Anwendungsgebiet (Tatbestand 2 nicht erfüllt) oder für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sind (Tatbestand 3 nicht erfüllt). Im Gegenteil, aktuelle deutsche Leitlinien betrachten Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel, anders als die Mono-Chemotherapien, neben T-DXd und Pembrolizumab als eine je nach molekularem Status des Tumors zu bevorzugende Therapieoption:

- „Bei Patienten ohne HER2 oder MSI-high sollte Paclitaxel/Ramucirumab eingesetzt werden.“ Quelle: S3-Leitlinie Magenkarzinom (5)
- „Ramucirumab plus Paclitaxel ist die empfohlene Standardtherapie in der zweiten Therapielinie [Anmerkung: bezogen auf „Chemotherapie und anti-angiogene Therapie“] und ist in der EU zugelassen.“ Quelle: Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom (10)

Im gegenständlichen Anwendungsgebiet spielen Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel – im Gegensatz zu Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel – in der Versorgungspraxis zudem keine wesentliche Rolle mehr.

Es lässt sich festhalten, dass im vorliegenden Fall keiner der Ausnahmetatbestände aus 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 5 VerfO erfüllt ist; eine Berücksichtigung von Docetaxel, Irinotecan oder Paclitaxel als zVT für T-DXd ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet damit nicht sachgerecht.

Nach Auffassung von Daiichi Sankyo und unter Berücksichtigung des geschilderten Sachverhalts zu den Mono-Chemotherapien ergibt sich demnach die folgende zVT für T-DXd zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie:

- **Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel**

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 zum zugelassenen Anwendungsgebiet von T-DXd wurden der Fachinformation von Enhertu® entnommen.

Die zVT, die dem vorliegenden Dossier zugrunde zu legen ist, hat der G-BA im Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung von T-DXd wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom 3. Juli 2025 benannt.

Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und Paclitaxel wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Des Weiteren wurde die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs sowie die Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom hinsichtlich aktueller Empfehlungen zur Zweitlinientherapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet überprüft.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2025. 2025.
2. 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: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6089/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecan_D-901_BAnz.pdf. Zugriff am 18.06.2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Trastuzumab deruxtecan. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7375/2025-07-03_AM-RL-XII_Trastuzumab-deruxtecan_D-901.pdf. Zugriff am 14.08.2025.
4. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Protocol - A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic And / Or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) - Protocol Number: DS8201-A-U306 - Version 5.0, 30 Sep 2024. 2024.
5. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. Zugriff am 18.08.2025.
6. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 18.08.2025.

7. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Irinomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2022. 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 16.09.2025.
8. onkovis GmbH. Fachinformation Doce onkovis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 16.09.2025.
9. EVER Valinject GmbH. Paclitaxel EVER Pharma 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.everpharma.com/ger/wp-content/uploads/sites/4/2019/10/Fachinformation_EVER_Paclitaxel-6-mgml-20201207.pdf. Zugriff am 26.08.2025.
10. Lordick F, Al-Batran S, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, et al. Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom. Stand: August 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. Zugriff am 01.09.2025.

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.

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

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

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

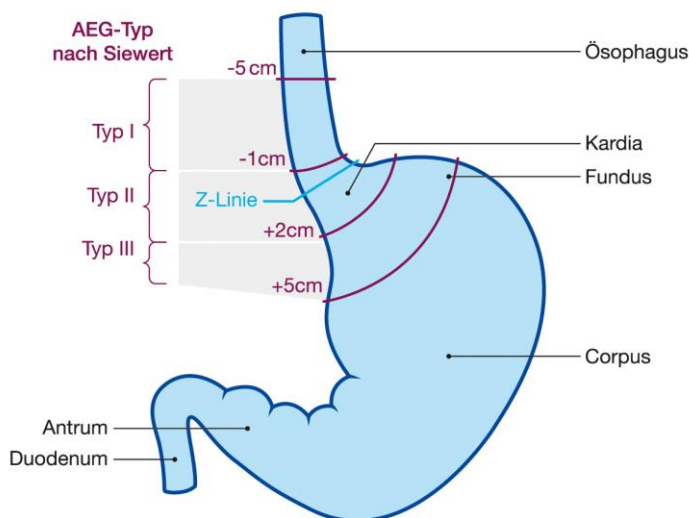


Abbildung 3-1: Anatomie des Magens und Klassifizierung von Karzinomen des GEJ

AEG: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs; GEJ: Gastroösophagealer Übergang

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (4)

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

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

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

Für die medikamentöse Therapieentscheidung ist die Klassifizierung nach Siewert im vorliegenden Anwendungsgebiet von nachrangiger Bedeutung, da bei allen Adenokarzinomen des GEJ – analog zum Vorgehen beim Adenokarzinom des Magens – im fortgeschrittenen Stadium generell eine palliative Chemotherapie indiziert ist, um eine Tumorverkleinerung zu erzielen (9).

In 90 bis 95 % der Fälle handelt es sich bei bösartigen Neubildungen des Magens um Adenokarzinome. Die übrigen 5 bis 10 % der Fälle umfassen seltenere, nicht epitheliale Formen des Magenkarzinoms, die von den Adenokarzinomen abzugrenzen sind: Hierzu zählen gastrointestinale Stromatumoren (GIST), extranodale Marginalzonenlymphome sowie neuroendokrine Tumoren (NET) (10–13).

Das Magenkarzinom stellt eine sowohl intertumoral als auch intratumoral histologisch äußerst heterogene Erkrankung dar, wobei innerhalb eines Tumors mehrere histologische Phänotypen gleichzeitig vorliegen können (3, 14). Verschiedene Klassifikationssysteme dienen der Charakterisierung, von denen in Deutschland unter anderem die Klassifikation nach Laurén sowie die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) gebräuchlich sind (3, 14–16).

Die Klassifikation nach Laurén unterscheidet zwei verschiedene Subtypen sowie einen unbestimmbaren Typ bzw. Mischtyp (3, 8, 15):

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

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

Die Klassifikation der WHO ist an die histologische Klassifikation anderer gastrointestinaler Tumoren wie die der Kolorektalkarzinome angelehnt. Sie unterscheidet eine Vielzahl von Subtypen, wobei auch sehr seltene Formen berücksichtigt werden (14, 16). Zu den vier maßgeblichen Typen zählen die folgenden histologischen Muster (3):

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

Dabei entsprechen tubuläre und papilläre Karzinome in etwa dem intestinalen Typ der Laurén-Klassifikation und gering kohäsive Karzinome dem diffusen Typ, welcher durch einen hohen Anteil an Siegelringzellen gekennzeichnet ist (8, 17).

Inwieweit der histologische Phänotyp die Prognose und das Therapieansprechen beeinflusst, ist nicht abschließend geklärt (14). Siegelringzellkarzinome scheinen jedoch vermehrt mit einer Chemotherapieresistenz verbunden zu sein und sollten multimodal behandelt werden (17).

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese des Magenkarzinoms folgt einem mehrstufigen Prozess und verläuft über präkanzeröse Zwischenstufen und histologisch definierte Läsionen (3, 18). Die Erkrankung ist multifaktoriell bedingt und wird sowohl durch genetische als auch durch erworbene Risikofaktoren begünstigt (3). Als wichtigster Risikofaktor gilt die chronische Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (3, 8, 14). Dabei führen die chronisch-entzündlichen Prozesse an der Mukosa unter bestimmten Voraussetzungen zu einer atrophischen Gastritis, die über eine intestinale Metaplasie letztendlich zu einem Adenokarzinom fortschreiten kann (8, 14).

Generell ist das Risiko bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder), ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken, im Vergleich zur Normalbevölkerung um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Ist mehr als eine Verwandte oder ein Verwandter ersten Grades betroffen, steigt das Risiko um das Zehnfache (19). Insgesamt zeigen rund 10 % der Magenkarzinomfälle eine familiäre Häufung; bei jedoch nur 1 bis 3 % der Patient*innen liegen Keimbahnmutationen und somit hereditäre Magenkarzinome im eigentlichen Sinne vor (14, 19).

Diese seltenen, hereditären Formen des Magenkarzinoms werden in drei Gruppen unterteilt:

- Hereditäres diffuses Magenkarzinom (Hereditary Diffuse Gastric Cancer, HDGC) mit Mutationen im Cadherin-1- oder im Catenin-alpha-1-Gen,
- familiäres intestinales Magenkarzinom und
- gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens (14, 19).

Bei den erworbenen Risikofaktoren spielen Lebensgewohnheiten und Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. So sind Tabakrauchen, Alkoholkonsum, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie eine salzreiche Ernährung und eine geringe Obst- und Gemüsezufuhr mit der Entstehung von Magenkarzinomen assoziiert. Auch das Vorliegen einer perniziösen Anämie und vorangegangene Magenoperationen sind mit einem erhöhten Risiko für Magenkarzinome verbunden. Das Risiko steigt zudem mit zunehmendem Alter (3, 8, 14, 19). Während die genannten Risikofaktoren insbesondere mit der Entwicklung von Magenkarzinomen, die nicht in der Kardia lokalisiert sind, in Verbindung gebracht werden, gilt für die Entstehung von Adenokarzinomen des GEJ eine Assoziation mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit als wahrscheinlich (3, 19). Zudem wird ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Adenokarzinomen des GEJ und Übergewicht bzw. Adipositas diskutiert. Jedoch ist die Datenlage hier teilweise widersprüchlich (8, 19).

Symptomatik / Klinische Symptome

In frühen Stadien des Magenkarzinoms verläuft die Erkrankung meist symptomlos. Rund 80 % der Patient*innen bleiben über einen langen Zeitraum asymptomatisch (19). Treten Beschwerden auf, ist das Magenkarzinom häufig schon lokal fortgeschritten oder metastasiert. Charakteristisch sind unspezifische gastrointestinale Symptome (3, 19):

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

Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Symptome gilt als Alarmsignal, woraufhin eine endoskopische Untersuchung mit Entnahme von Biopsien veranlasst werden sollte (19).

Geschlechts-/altersspezifische Besonderheiten

Magenkarzinome treten bei Männern doppelt so häufig auf wie bei Frauen: Männliches Geschlecht zählt somit zu den prädisponierenden, genetischen Faktoren (3, 14).

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

Diagnostik und Krankheitsverlauf***Diagnose und Screening***

Untersuchungen zur diagnostischen Abklärung eines Magenkarzinoms erfolgen in der Regel nur bei einem konkreten Verdacht. Ein bevölkerungsbasiertes endoskopisches Screening zum Nachweis von Magenkarzinomen wird in Deutschland derzeit nicht empfohlen, da die Inzidenz gegenüber anderen geografischen Regionen vergleichsweise gering ist (3, 19). Eine Ausnahme stellen Familien dar, die die Kriterien eines HDGC erfüllen (19). Zudem sollte Patient*innen mit fortgeschrittener Atrophie und intestinaler Metaplasie des Magens eine endoskopische Überwachung angeboten werden (19).

Goldstandard in der Diagnostik des Magenkarzinoms ist die „Magenspiegelung“ (Ösophago-Gastroduodenoskopie), bei der die Speiseröhre (Ösophagus), der Magen sowie der Zwölffingerdarm (Duodenum) endoskopisch untersucht werden. Mithilfe einer hochauflösenden Videoendoskopie lassen sich verdächtige Läsionen der Mukosa erkennen, die anhand von gleichzeitig gewonnenen Biopsien histologisch aufgearbeitet werden sollten. Um die Detektion von Magenfrühkarzinomen als auch die Erkennung von präneoplastischen Mukosaläsionen zu verbessern, kann die Chromoendoskopie eingesetzt werden (19).

Die histologische Untersuchung des Gewebes erfolgt unter Einhaltung eines Vier-Augen-Prinzips anhand von mehreren Biopsien (19). Die empfohlene Anzahl der zu untersuchenden Proben richtet sich nach Art und Größe der suspekten Läsionen. Bei Verdacht auf ein Malignom des Magens werden üblicherweise mindestens 8 Biopsien entnommen, bei Patient*innen mit großen Läsionen sind sogar mindestens 10 Biopsien indiziert (19). Liegt hingegen ein Verdacht auf ein malignes Magenlymphom vor, sollten 10 Biopsien aus der suspekten Läsion durch je 2 weitere Biopsien aus Antrum, Corpus und Fundus ergänzt werden.

Die histologische Untersuchung des Gewebes wird durch weitere Untersuchungen ergänzt, die der Sicherung der Diagnose, der Bestimmung des Krankheitsstadiums und zur Therapieplanung dienen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnostik und Staging beim Magenkarzinom

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	Fakultativ Ergänzung durch Chromoendoskopie
Endoskopische Ultraschalluntersuchung	Zur Bestimmung der Ausdehnung des Primärtumors; zur Therapieplanung bei lokalisierter Erkrankung
Computertomografie von Thorax, Abdomen und Becken mit Kontrastmittel	Zur Detektion von Metastasen in Leber, Lunge oder Bauchfell (Peritoneum)
Sonografie Abdomen	Ergänzend zur Computertomografie
Sonografie Hals	Bei Adenokarzinomen des GEJ
Laparoskopie mit Zytologie	Zur Detektion peritonealer Metastasen; zur Therapieplanung bei lokal fortgeschrittener resektabler Erkrankung (cT3/cT4)
GEJ: Gastroösophagealer Übergang Quellen: (3, 14, 19)	

Stadieneinteilung

Die Bestimmung des Krankheitsstadiums erfolgt anhand der Tumor-Node-Metastasis(TNM)-Klassifikation maligner Tumoren, die durch die Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben wird (3, 20). Die UICC-Klassifikation entspricht der des Manual for Staging of Cancer des American Joint Committee on Cancer (AJCC). In Tabelle 3-2 ist die Klassifikation des Magenkarzinoms gemäß den UICC/AJCC-TNM-Kriterien zusammengefasst. Die Beurteilung basiert auf der Ausdehnung des Primärtumors (T, Tumor), der Beteiligung benachbarter Lymphknoten (N, Nodi lymphatici) sowie dem Ausmaß der Metastasierung (M, Metastasen).

Tabelle 3-2: Klassifikation des Magenkarzinoms gemäß UICC/AJCC-TNM-Kriterien

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszerale Peritoneums
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerale Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen

Klassifikation	Tumor
N	Regionale Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie
Quellen: (3, 19, 20)	

Die korrespondierenden UICC-Stadien gemäß der 7. und 8. Edition der UICC/AJCC-TNM-Kriterien sind in Tabelle 3-3 dargestellt. In Europa wird aktuell die 8. Edition verwendet. Für das metastasierte Stadium (UICC-Stadium IV) haben sich zwischen der 7. und der 8. Edition keine Änderungen ergeben.

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

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

UICC-Stadium	7. Edition			8. Edition		
	T	N	M	T	N	M
IIIc	T4b	N2	M0	T4b	N3a	M0
	T4b	N3	M0	T4b	N3b	M0
	T4a	N3	M0	T4a	N3b	M0
				T3	N3b	M0
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes T	jedes N	M1
UICC: Union for International Cancer Control Quellen: (3, 20, 21)						

Prognose

Das Magenkarzinom stellt eine prognostisch ungünstige Krebserkrankung dar. Rund 40 % der Patient*innen versterben innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung (3). Die Überlebenschancen haben sich in den letzten Jahren zwar verbessert, dennoch liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland aktuell lediglich bei 37 % für Frauen und bei 33 % für Männer (22). Patient*innen, die die ersten 5 Jahre nach der Diagnose überleben, haben eine gute Prognose; krebbsbedingte Todesfälle treten dann kaum noch auf (3).

Die Heilungschancen hängen beim Magenkarzinom entscheidend vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose ab: Eine kurative Behandlung ist lediglich in frühen und lokal begrenzten Stadien möglich. Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (lokal fortgeschritten oder metastasiert) kann nur eine palliative Therapie angeboten werden (3). In dieser Therapiesituation beträgt das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei Durchführung einer Kombinations-Chemotherapie rund ein Jahr; wird nur supportiv behandelt, versterben die Patient*innen innerhalb von 3 bis 4 Monaten (14, 3). Erst die Einführung von Therapien, die gegen HER2, Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) und Claudin18.2 gerichtet sind, haben die längerfristigen Überlebenschancen signifikant verbessert (3).

Therapieziele und derzeitige Therapiestandards

Therapieziele

Der Therapieanspruch beim Magenkarzinom ist nur in frühen Stadien kurativ. In fortgeschrittenen Stadien kann lediglich palliativ behandelt werden (3). Palliativmedizin ist nach der Definition der WHO ein „Konzept zur Verbesserung der Lebensqualität von Patient*innen und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung assoziiert sind“. Palliativmedizin hilft „durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch die frühzeitige Erkennung, korrekte Bewertung und Behandlung der Patient*innen bei Schmerzen sowie anderen Beschwerden, seien sie körperlicher, psychosozialer und spiritueller Natur“ (23). Eine palliativ intendierte Therapie ist Teil eines palliativmedizinisch ausgerichteten Behandlungskonzepts und sollte deshalb diese Ziele berücksichtigen.

Die Lebensqualität beim metastasierten Magenkarzinom wird entscheidend durch die Symptomlast beeinflusst. Eine systemische Chemotherapie, die Patient*innen in gutem

Allgemeinzustand (Eastern Co-operative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0-1) angeboten werden sollte (19), kann die Symptomkontrolle verbessern und so eine Stabilisierung der Lebensqualität bewirken (24).

Ein weiteres Ziel der medikamentösen Krebstherapie in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist zudem die Lebenszeitverlängerung. Dieses Ziel ist jedoch mit den therapiebedingten Belastungen zu balancieren, da chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Sensibilitätsstörungen (Neuropathie), Fieber, Schwäche oder Abgeschlagenheit die Patient*innen belasten und deren Lebensqualität beeinträchtigen (24).

Vor der Therapieentscheidung sollte daher eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patient*innen und möglicher therapieassoziiierter Toxizität erfolgen; während der Therapie sollte die Situation regelmäßig unter Einbeziehung Betroffener und deren Angehöriger neu bewertet und gegebenenfalls angepasst werden. Eine Abwägung der Patienteninteressen für eine lebensverlängernde antitumorale Therapie einerseits und die palliativmedizinische Betreuung/Mitbetreuung in nicht heilbaren Therapiesituationen andererseits steht dabei im Vordergrund (19).

Therapiestandards/-optionen

Die Therapie des Magenkarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium bei Diagnose. Im fortgeschrittenen Stadium gilt in der Erstlinien-Therapie bei Patient*innen mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≤ 2) laut der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des GEJ eine Kombinationschemotherapie als Mittel der Wahl, die – bei positivem HER2-Status – um Trastuzumab ergänzt werden sollte (19, 3). Bei Patient*innen, deren Tumor HER2- und PD-L1-positiv (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) ist, wird darüber hinaus empfohlen, das Behandlungsregime aus Kombinationschemotherapie und Trastuzumab zusätzlich um die Behandlung mit Pembrolizumab zu erweitern (19). PD-L1-Inhibitoren sind zudem eine empfohlene Option zusätzlich zur Chemotherapie für Patient*innen mit HER2-negativem, PD-L1-positivem (CPS ≥ 1) Tumor. Der Vollständigkeit halber sei zudem erwähnt, dass mit Zolbetuximab kürzlich ein weiterer Wirkstoff für die Erstlinienbehandlung HER2-negativer, Claudin18.2-positiver Tumoren zugelassen wurde, aber in den aktuellen Therapieempfehlungen noch nicht berücksichtigt ist (19, 25).

Bei einem Progress nach oder während der Erstlinientherapie sollte Patient*innen in der zweiten Therapielinie eine Chemotherapie angeboten werden, wobei sich das genaue Behandlungsschema nach der jeweiligen Vortherapie, dem HER2- und dem Mikrosatellitenstatus richtet (19). Für Patient*innen mit positivem HER2-Status und vorangegangener Trastuzumab-Behandlung wird hierbei die Behandlung mit T-DXd empfohlen, bei mikrosatelliten-instabilen Tumoren, die noch keine gegen PD-L1-gerichtete Therapien erhalten haben, ist Pembrolizumab eine Therapieoption (19, 25). Eine erneute Testung ist hierbei zumindest für den HER2-Status nicht zwingend erforderlich. Unabhängig vom HER2- und Mikrosatellitenstatus und insbesondere, wenn eine Behandlung mit T-DXd oder Pembrolizumab nicht infrage kommt, nennt die aktuelle S3-Leitlinie zudem noch die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel als eine bevorzugte Therapieoption (19).

Daneben werden von der Leitlinie die Mono-Chemotherapien Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel als Therapieoptionen genannt; diese sind im Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen und spielen in der therapeutischen Praxis keine wesentliche Rolle mehr (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Nach Versagen der Zweitlinientherapie stehen derzeit nur wenige weitere Therapieoptionen zur Behandlung von Patient*innen mit Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ zur Verfügung. Für Patient*innen mit HER2-positivem Tumor wird in aktuellen deutschen Leitlinien hierzu die Behandlung mit T-DXd empfohlen; weitere Behandlungsoptionen bei Rezidiv/Refraktärität nach mindestens zwei Vorthérapien unabhängig vom HER2-Status sind zudem Tipiracil/Trifluridin, früher verwendete Wirkstoffe (v. a. Irinotecan, Taxane) sowie Best Supportive Care (BSC) (3, 19, 25).

HER2 als Biomarker für die Therapieplanung

Der HER2 war der erste bekannte Biomarker mit therapeutischer Relevanz in der Behandlung des Magenkarzinoms und ist auch heute noch von besonderer Bedeutung für die Behandlung dieser Tumorart (19, 26). HER2 gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), die zahlreiche Prozesse des Zellwachstums, der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung, der Zellmigration und Apoptose regulieren (27–29). Eine verstärkte Aktivierung von HER2 – durch eine Genamplifikation mit konsekutiver Überexpression oder aufgrund anderer sekundärer genetischer Mechanismen – ist mit der Entwicklung verschiedener Tumoren assoziiert: Neben Magenkarzinomen ist auch für Ovarial-, Mamma-, Pankreas-, Kolorektal-, Lungen- sowie Endometriumkarzinome ein Zusammenhang beschrieben (27, 30). HER2 stellt somit eine gut definierte Zielstruktur für pharmakologische Antitumorthérapien dar. Da mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab eine in der Erstlinie zugelassene, spezifisch gegen HER2-gerichtete Therapieoption in der palliativen Therapiesituation zur Behandlung von Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom zur Verfügung steht, sollten alle Magenkarzinome, die in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, auf HER2-Expression untersucht werden („Up-Front-Testung“) (19, 31).

Testung auf HER2

Der HER2-Status wird mittels Immunhistochemie (IHC) bzw. In-situ-Hybridisierung (ISH) bestimmt. Dabei wird eine HER2-Überexpression („HER2-Positivität“) – als zwingende regulatorische Voraussetzung für eine Behandlung mit anti-HER2-basierten Therapien – von der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als IHC3+ oder als IHC2+ plus ISH+ definiert (Abbildung 3-2) (31–33).

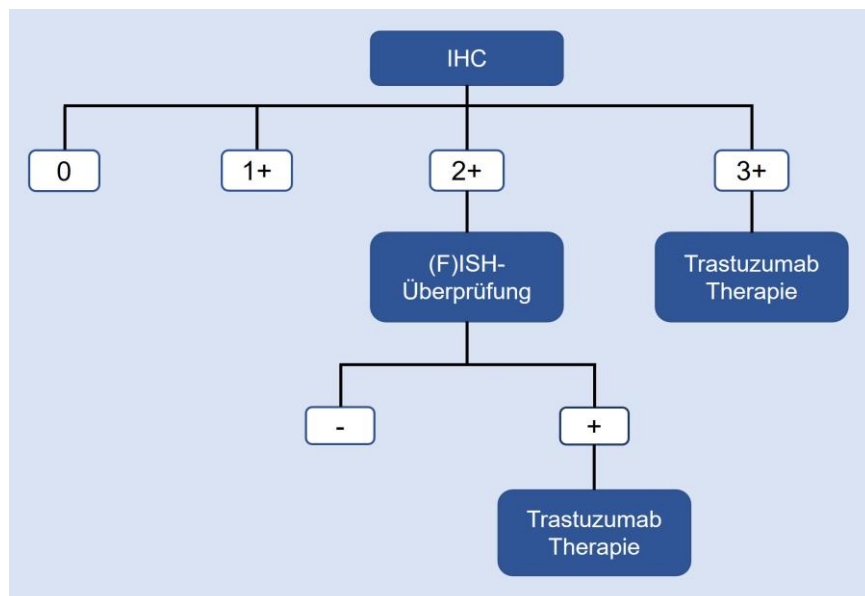


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Bestimmung des HER2-Status

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

IHC: Immunhistochemie

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (31)

Zum Nachweis der HER2-Überexpression wird in der Regel zunächst eine IHC-Untersuchung durchgeführt. Hierfür können sowohl Gewebeproben aus endoskopischen Biopsien als auch aus chirurgischen Resektaten verwendet werden. In Abhängigkeit von der Intensität der IHC-Färbung wird ein Score von 0 bis 3+ vergeben (Tabelle 3-4) (31–33).

Tabelle 3-4: Modifiziertes HER2/neu-Immunoscoreing beim Magenkarzinom

Färbeintensität: IHC-Score	Resektatbeurteilung	Biopsiebeurteilung	HER2-Status
0	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in <10 % der Tumorzellen	Keine Reaktivität oder Membranfärbung in keiner (oder <5) der Tumorzellen	Negativ
1+	Sehr schwache Membranfärbung in ≥10 % der Tumorzellen	Sehr schwache Membranfärbung in Tumorzellgruppen unabhängig vom Prozentsatz (≥5 Tumorzellen)	Negativ
2+	Schwache bis mittelgradige, komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in ≥10 % der Tumorzellen	Schwache bis mittelgradige, komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung unabhängig vom Prozentsatz (≥5 Tumorzellen)	Grenzwertig (ISH-Überprüfung erforderlich)

Färbeintensität: IHC-Score	Resektatbeurteilung	Biopsiebeurteilung	HER2-Status
3+	Starke komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung in ≥ 10 % der Tumorzellen	Starke komplette, basolaterale oder nur laterale Membranfärbung unabhängig vom Prozentsatz (≥ 5 Tumorzellen)	Positiv
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung Quellen: (31–33)			

In Fällen, in denen die IHC kein eindeutiges Ergebnis liefert (IHC2+), ist zusätzlich eine Analyse des HER2-Genamplifikationsstatus erforderlich (31, 32). Dabei kommen verschiedene Methoden der ISH in Betracht, die sich in der Markierung der verwendeten Sonde unterscheiden, wie Fluoreszenz-ISH (FISH), Silber-ISH (SISH) oder Chromogen-ISH (CISH) (31, 32). FISH gilt als Goldstandard der HER2-Testung, die Durchführung ist technisch anspruchsvoll (32). SISH und CISH haben den Vorteil, dass die Analyse mit einem konventionellen Hellfeldmikroskop erfolgen kann und eine Auswertung des Ergebnisses im Gewebekontext möglich ist (31–33). HER2-Positivität ist gegeben, wenn das Verhältnis von Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zu Anzahl der Kopien der Zentromerregion des Chromosoms 17 (Centromeric Region of Chromosome 17, CEP17) größer oder gleich 2 ist (HER2/CEP17-Ratio ≥ 2) (31).

Die HER2-Expression des Magenkarzinoms zeichnet sich durch eine ausgeprägte Heterogenität sowohl innerhalb des Primärtumors als auch zwischen Primärtumor und Metastasen aus, was die Diagnostik erschwert (26, 31, 32). So wird in bis zu 30 % der Fälle eine fokale Färbung des Präparats beobachtet. Die Mechanismen, die zu einer Heterogenität der HER2-Expression führen, sind noch weitgehend unbekannt. Zu den Möglichkeiten gehören neoplastische Klone, in denen HER2 in einem ansonsten HER2-negativen Tumor amplifiziert/überexprimiert wird, sowie die Unterdrückung der HER2-Expression in einem Bereich eines Tumors mit homogener HER2-Amplifikation (34).

Für eine sichere Bestimmung des HER2-Status sollten daher mehrere tumortragende Biopsien aus verschiedenen Tumorarealen sowie gegebenenfalls Metastasenmaterial untersucht werden (31–33). Werden weniger als 5 Proben untersucht, sind falsch negative Ergebnisse möglich (31, 33). Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie sollten mindestens 8 Biopsien entnommen werden (19). Diese hohe Anzahl an zu untersuchenden Proben erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der ausgeprägten Heterogenität HER2-positiver Magenkarzinome sinnvoll, da Stichprobenfehler auftreten können (35).

Zusammenfassung

Adenokarzinome des Magens und des GEJ stellen eine prognostisch ungünstige, histologisch heterogene Erkrankung dar, die häufig erst im fortgeschrittenen Stadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert) diagnostiziert wird. Die Heilungschancen hängen entscheidend ab vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose: Eine kurative Behandlung ist lediglich in frühen und lokal begrenzten Stadien möglich. Patient*innen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom kann nur eine palliative Therapie angeboten werden (3).

Das mediane OS in fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms beträgt bereits zu Beginn der HER2-gerichteten Erstlinientherapie maximal 16 Monate (3, 36–38). Die ungünstige Prognose setzt sich in der Zweitlinie fort, die mit einem medianen OS unter Behandlung von 4 bis 11 Monaten im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium außergewöhnlich schlecht ist (39–44). Werden die Patient*innen hingegen nur supportiv behandelt, versterben sie innerhalb von 3 bis 4 Monaten (14).

Eine HER2-Überexpression, die durch anti-HER2-basierte Therapien medikamentös adressiert werden kann, liegt in 19 bis 31 % aller Magenkarzinome vor (45–47). Bis zur Zulassung von T-DXd stand für Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom lediglich für die Erstlinien-Therapie mit Trastuzumab eine spezifische, anti-HER2-basierte Therapie zur Verfügung. Die Behandlung ab der zweiten Therapielinie erfolgte bis zur Zulassung von T-DXd unabhängig vom HER2-Status, wobei die Erfolgsaussichten hinsichtlich des OS und der Lebensqualität begrenzt sind und in späteren Therapielinien weiter abnehmen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Enhertu® ist T-DXd im gegenständlichen Anwendungsgebiet zugelassen

„als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.“ (1)

Die Zielpopulation von T-DXd umfasst somit grundsätzlich erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Als HER2-positiv werden hierbei alle Patient*innen mit einem IHC-Score von 3+ oder einem IHC-Score von 2+ bei Bestätigung mittels ISH verstanden.

Unter die Formulierung des Anwendungsgebiets fallen sowohl Patient*innen in der zweiten als auch in der dritten oder späteren Therapielinie. Der G-BA hatte das Anwendungsgebiet aufgrund dessen im Beschluss zur Nutzenbewertung von T-DXd vom 20. Juli 2023 weitergehend in die beiden folgenden Teilpopulationen aufgeteilt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab

Nach Veröffentlichung der Studienergebnisse für die Phase-III-Studie DESTINY-Gastric04 und auf Grundlage dieser hatte Daiichi Sankyo für Teilpopulation a) einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach 5. Kapitel § 14 VerfO gestellt, dem der G-BA am 3. Juli 2025 stattgegeben hatte.

Das vorliegende Nutzendossier zu T-DXd bezieht sich dementsprechend ausschließlich auf Teilpopulation a) des gegenständlichen Anwendungsgebiets, die gleichzeitig auch die Zielpopulation für das Nutzendossier darstellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist eine onkologische Erkrankung mit besonders schlechter Prognose

Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten haben Patient*innen mit Magenkarzinom eine besonders schlechte Prognose; so liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen und Männer in Deutschland bei 37 bzw. 33 % gegenüber einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 66 bzw. 62 % über alle Tumorentitäten (22). Somit versterben fast zwei Drittel aller Patient*innen mit Magenkarzinom innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose.

Da Magenkarzinome im Frühstadium in der Regel nur wenige oder gar keine Symptome aufweisen, wird die Erkrankung in Deutschland aufgrund mangelnder Sensibilisierung und fehlender Screening-Programme in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (48). Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Lebenserwartung der Patient*innen noch einmal deutlich geringer: Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patient*innen mit Magenkarzinomen in Stadium IV liegt bei nur etwa 5 bis 10 %. Im Vergleich dazu liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate in den frühen Stadien I bzw. II bei 78 bis 85 % bzw. bei 50 bis 60 % (49–51).

Das mediane OS in fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms beträgt zu Beginn der HER2-gerichteten Erstlinientherapie maximal 16 Monate (3, 36–38). Die ungünstige Prognose setzt sich in der Zweitlinie fort, die mit einem medianen OS unter Behandlung von 4 bis 11 Monaten im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium außergewöhnlich schlecht ist (39–44). Jeder zusätzliche Überlebensvorteil ist für diese Patientengruppe daher von großem Wert.

In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt (52, 53). Neben der Verlängerung des OS ist daher eine rasche, effektive Linderung der Symptome durch eine Verringerung der Tumorlast für die

Patient*innen im palliativen Stadium von hoher Relevanz (54). In vielen Fällen sprechen Patient*innen jedoch nicht oder nur unzureichend auf eine Zweit- oder Drittlinien-Therapie an (44, 55–57).

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens und des GEJ steht mit Trastuzumab eine zielgerichtete Therapieoption für HER2-positive Tumoren zur Verfügung

HER2 ist ein therapeutisch relevanter, zielgerichteter Biomarker des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Bei 19 bis 31 % der Magenkarzinome findet sich eine Amplifikation des HER2-Onkogens und/oder eine Überexpression des HER2-Proteins (45–47). Aus der HER2-Expression ergeben sich spezifische Behandlungsoptionen – diese sind allerdings limitiert, da bislang nur Trastuzumab (und T-DXd ab der zweiten Therapielinie) als HER2-gerichtete Optionen zur Verfügung stehen.

Hierbei spielt Trastuzumab insbesondere für die Erstlinientherapie eine besondere Rolle, für die der Wirkstoff in Kombination mit einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie das empfohlene Therapieregime zur Behandlung des HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ darstellt (vgl. den Abschnitt zu Therapiestandards/-optionen auf S. 25f) (3, 19). Die Fortführung der Behandlung mit Trastuzumab über den Progress hinaus hat sich in der Vergangenheit hingegen als unwirksam erwiesen und ist daher nicht sinnvoll (58).

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens und des GEJ standen bis zur Einführung von T-DXd keine HER2-gerichteten Therapieoptionen zur Verfügung

Frühere Versuche, zielgerichtete HER2-Therapien für die Zweitlinie zu entwickeln, wie Trastuzumab emtansin und Lapatinib, waren nicht erfolgreich (59).

Beispielsweise untersuchte die GATSBY-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab emtansin bei vorbehandelten Patient*innen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom, einschließlich des Adenokarzinoms des GEJ. In dieser Studie konnte jedoch kein Überlebensvorteil von Trastuzumab emtansin gegenüber einer Taxan-Therapie gezeigt werden (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall(KI)]: 1,15 [0,87; 1,51]; $p=0,86$) (60).

Ähnlich gestaltet sich die Datenlage zu Lapatinib, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in Kombination mit Paclitaxel in der Phase-III-Studie TyTAN bei Patient*innen mit HER2-FISH-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie verglichen wurde (HR [95 %-KI] für das OS: 0,84 [0,64; 1,11]; $p=0,1044$) (61).

Somit konnte weder für Trastuzumab emtansin noch für Lapatinib oder eine weitere HER2-basierte Therapie ein Überlebensvorteil bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ in der zweiten Therapielinie gezeigt werden. Da bis zur Zulassung von T-DXd demnach keine HER2-spezifische Therapie für die zweite Linie des HER2-positiven Magenkarzinoms zur Verfügung stand, konnten Patient*innen bei einem

Rezidiv oder bei Refraktärität nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapien bis zu diesem Zeitpunkt ausschließlich mit Therapieoptionen behandelt werden, die für die bezüglich HER2-Status unselektierte Patientenpopulation infrage kommen. Hierzu gehört insbesondere die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel.

Mit den vor der Zulassung von T-DXd verfügbaren Therapien lässt sich lediglich ein geringes medianes Überleben erzielen, wobei das jeweilige Sicherheitsprofil der Wirkstoffe zu beachten ist

Derzeitiger Therapiestandard für die Zweitlinientherapie des HER2-positiven Magenkarzinoms ist T-DXd. Unabhängig vom molekularen Status des Tumors ist zudem die Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel eine grundsätzlich wirksame Alternative zu T-DXd, die in dieser Situation eingesetzt werden kann (3, 19).

Ramucirumab, ein gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR-2) gerichteter monoklonaler Antikörper, wurde im Jahr 2015 zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ zugelassen (62). Ramucirumab bewirkte in der RAINBOW-Studie in Kombination mit Paclitaxel in der Zweitlinien-Therapie eine signifikante Verlängerung des OS gegenüber Paclitaxel plus Placebo (medianes OS 9,6 vs. 7,4 Monate, HR [95 %-KI]: 0,81 [0,68; 0,96]; $p=0,017$) (43).

Als häufige Nebenwirkungen wurden in der RAINBOW-Studie unter einer Ramucirumab-Kombinationstherapie Fatigue, Neuropathie und abdominelle Schmerzen beobachtet, als unerwünschtes Ereignis des Grads 3/4 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ist eine arterielle Hypertonie möglich (3, 43).

Neben der Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel werden die Mono-Chemotherapien Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel als mögliche weitere Therapieoptionen genannt (3, 19). Historisch gesehen besaßen die Mono-Chemotherapien vor Einführung von T-DXd und Ramucirumab mangels wirksamer Alternativen einen gewissen Stellenwert in der Zweitlinienbehandlung des Magenkarzinoms. Formal gesehen sind sie zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ aber nicht zugelassen (63–65), ihr zulassungsüberschreitender Einsatz ist gemäß der Bewertung der Expertengruppe Off-Label des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf der Grundlage der wissenschaftlichen Evidenz hingegen gerechtfertigt (66). Seit der Einführung von Ramucirumab im Jahr 2015 und noch zusätzlich verstärkt durch die Zulassung von T-DXd im Jahr 2023 spielen die Mono-Chemotherapien in der deutschen Versorgungspraxis jedoch keine wesentliche Rolle mehr.

Positive Effekte auf das Überleben konnten für Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel in randomisierten Studien lediglich gegenüber BSC gezeigt werden; sie waren zudem nur von geringem Ausmaß (Verlängerung des Überlebens von weniger als 2 Monaten bei einem medianen OS im jeweiligen Interventionsarm von lediglich 4,0 bis 9,5 Monaten) (44, 57, 67, 68). Als schwere Nebenwirkungen des CTCAE-Grads 3/4 können unter den Mono-

Chemotherapien unter anderem Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Infektionen, Nagelveränderungen, Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis) und Neutropenie auftreten. Haarausfall und zum Teil irreversible Polyneuropathien können von den Patient*innen als besonders belastend erlebt werden (3).

Insgesamt kann mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen in der Zweitlinie lediglich ein geringes medianes OS erzielt werden. Gleichzeitig ist das jeweilige Nebenwirkungsprofil der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zu beachten.

In der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens und des GEJ besteht ein hoher, bisher ungedeckter Bedarf nach wirksamen, HER2-gerichteten Therapien

Wie anfangs beschrieben ist das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose. Nur etwa 5 bis 10 % aller Patient*innen in diesem Stadium der Erkrankung überleben 5 Jahre oder länger, das mediane OS HER2-positiver Patient*innen beträgt zum Zeitpunkt der Enleitung der HER2-gerichteten Erstlinientherapie maximal 16 Monate (36, 49–51).

Für diese Erkrankung stehen derzeit nur begrenzte und rein palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Insbesondere fehlen Therapieoptionen für Patient*innen mit Progress nach einem Trastuzumab-basierten Therapieschema, die spezifisch gegen HER2-gerichtet sind und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, einer besseren Symptomkontrolle, einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und zum Erhalt der Lebensqualität beitragen.

T-DXd verlängert das Überleben und erhält den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von Patient*innen mit HER2-positivem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und GEJ

T-DXd kann den zuvor beschriebenen therapeutischen Bedarf nach einer HER2-spezifischen Tumorthherapie mit hoher Wirksamkeit, bei der die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verbesserung der Symptomkontrolle, die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands sowie der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen, erfüllen.

Ermöglicht wird diese hohe Wirksamkeit durch den besonderen Wirkmechanismus von T-DXd als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate; ADC): Während die Auswahl des Antikörpers und die spezifische Struktur des Linkers sicherstellen, dass HER2-exprimierende Tumorzellen spezifisch attackiert werden, ermöglicht das hohe Wirkstoff-zu-Antikörper-Verhältnis von 8:1 in Verbindung mit dem hoch potenten Payload DXd eine hohe Wirksamkeit innerhalb der Tumorzellen. Verstärkt wird die spezifische Wirksamkeit von T-DXd durch den sogenannten Bystander-Antitumoreffekt, bei dem der abgespaltene Payload aufgrund der guten Membrangängigkeit zusätzlich zur Eliminierung von Nachbarzellen mit niedriger oder nicht vorhandener HER2-Expression beiträgt (für weitere Details zum Wirkmechanismus von T-DXd: siehe Modul 2).

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von T-DXd zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, wurde erstmalig durch die Studien DESTINY-Gastric01 und -Gastric02 nachgewiesen und 2023 im Rahmen der Zulassung durch die EMA bestätigt. Durch die Studie DESTINY-Gastric04 stehen nun zusätzlich Studienergebnisse aus einer hochwertigen kontrollierten randomisierten Studie zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der aktuellen Standardtherapie aus Ramucirumab und Paclitaxel vergleicht. In die Studie eingeschlossen wurden dabei ausschließlich Patient*innen, die unmittelbar nach der Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie – also in der zweiten Therapielinie – behandelt wurden.

Die Studie DESTINY-Gastric04 konnte zeigen, dass T-DXd das mediane OS von Patient*innen in der zweiten Therapielinie des HER2-positiven Magenkarzinoms im Vergleich zur Kombination aus Ramucirumab und Paclitaxel um 3,3 Monate – und damit für diese Indikation deutlich – verlängert. Gleichzeitig waren sowohl die Lebensqualität der Patient*innen (gemessen mit dem Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric [FACT-Ga]) als auch die Wahrnehmung der Veränderung des Gesundheitszustands (gemessen mit dem Instrument Patient Global Impression of Change [PGI-C]) im T-DXd-Arm signifikant besser als im Vergleichsarm. Die in der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse schließlich gehen nicht über das bereits bekannte und handhabbare Sicherheitsprofil von T-DXd hinaus.

Damit ist T-DXd weiterhin die erste und einzige HER2-gerichtete Therapie, für die eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben, gezeigt werden konnte. Dies zeigt sich auch darin, dass T-DXd der derzeit empfohlene Therapiestandard für die Zweitlinientherapie des HER2-positiven Magenkarzinoms ist.

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.

Für erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Daher werden im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung bezogen auf die Gesamtheit der Karzinome des Magens gemäß Diagnosecode Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision, ICD-10) C16¹ beschrieben. Einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie des Magenkarzinoms gemäß ICD-10 C16 bietet der Bericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI), der gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) herausgegeben wird (22). Diese Daten werden zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen.

Der Anteil an Magenkarzinomen in Deutschland wird für das Jahr 2020 vom RKI mit 2,3 % (Frauen) bzw. 3,5 % (Männer) aller Krebsneuerkrankungen angegeben. Insgesamt wurde bei 5.370 Frauen und 9.120 Männern im Jahr 2020 ein Magenkarzinom neu diagnostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 12.700 (Frauen) bzw. 20.200 (Männer) und spiegelt die schlechte Prognose der Patient*innen wider. So versterben rund 70 % aller Patient*innen mit Magenkarzinom innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird vom RKI basierend auf den Daten aus den Jahren 2019–2020 auf 31 % (Frauen) bzw. 28 % (Männer) geschätzt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, in die das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung eingeht, ist mit 37 % (Frauen) und 33 % (Männer) nur geringfügig höher: Der überwiegende Teil der Patient*innen stirbt somit infolge der Krebserkrankung. Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst (22).

Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen des Magenkarzinoms für Deutschland (ICD-10 C16)

Inzidenz und Mortalität				
	2019		2020	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Inzidenz				
Neuerkrankungen	9.480	5.990	9.120	5.370
Rohe Erkrankungsrate ^a	23,1	14,2	22,2	12,7
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	14,5	7,5	13,8	6,7
Mittleres Erkrankungsalter ^c	71	75	71	75

¹ Beinhaltet neben Magenkarzinomen (im engeren Sinne) auch Karzinome des GEJ.

Inzidenz und Mortalität				
	2019		2020	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mortalität				
Sterbefälle	5.099	3.428	5.032	3.321
Rohe Sterberate ^a	12,4	8,1	12,3	7,9
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	7,4	3,8	7,2	3,6
Prävalenz und Überlebensraten				
			Männer	Frauen
5-Jahres-Prävalenz			20.200	12.700
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2019–2020) ^d			28 (25–35)	31 (29–35)
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2019–2020) ^d			33 (31–42)	37 (34–41)
a: Je 100.000 Personen				
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung				
c: Median				
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)				
Quelle: (22)				

Wie aus Tabelle 3-5 hervorgeht, erkrankten Männer häufiger an einem Magenkarzinom als Frauen. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-3). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt für Männer 71 Jahre und für Frauen 75 Jahre. Das Magenkarzinom ist somit eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Vor dem 30. Lebensjahr sind Magenkarzinome äußerst selten. Der Anteil an Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 19 Jahren liegt bei nahezu 0 %.

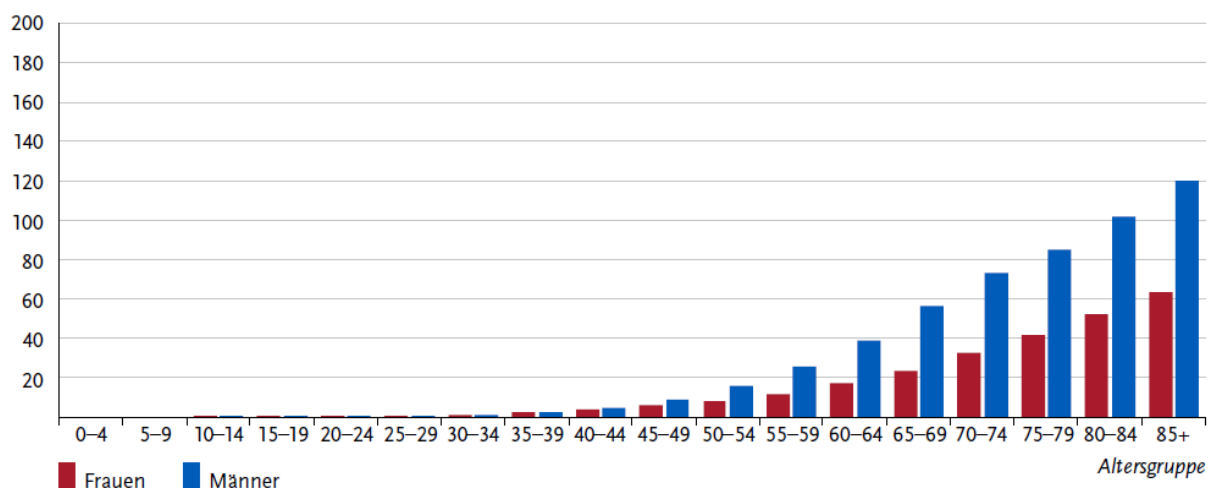


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019/2020 je 100.000

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision
Quelle: (22)

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei über einem Drittel der Patient*innen mit bekanntem UICC-Stadium bereits eine metastasierte Erkrankung entsprechend UICC-Stadium IV vor. Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019/2020

UICC-Stadium	Männer	Frauen
I	18 %	20 %
II	15 %	17 %
III	30 %	26 %
IV	38 %	37 %
UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (22)		

Patient*innen, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden, haben eine außergewöhnlich geringe Lebenserwartung. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patient*innen mit Magenkarzinomen in Stadium IV bei nur etwa 5 bis 10 % (49–51) (vgl. Abbildung 3-4).

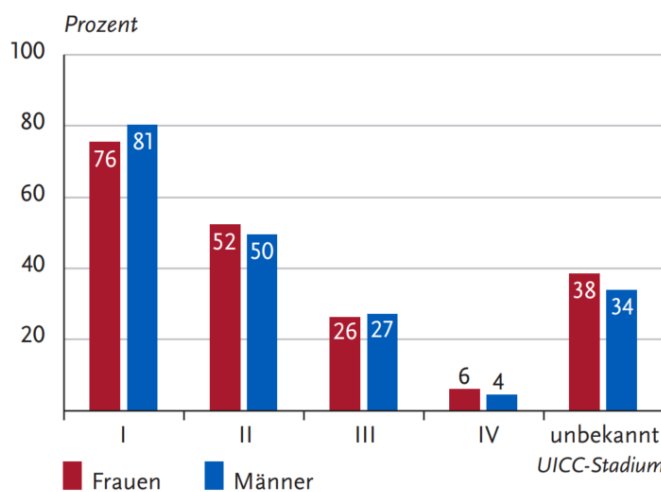


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (gemäß 7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2016–2018

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision;

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

Quelle: (49)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Trastuzumab deruxtecan	757 – 2.213	666 – 1.946
a: Bei der Herleitung der Zahlen wurde in jedem separaten Schritt mit aufgerundeten Werten gerechnet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (69)		

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

T-DXd ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben (1). Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich innerhalb dieses Anwendungsgebiets auf die Teilpopulation a) aus dem Beschluss vom 20. Juli 2023, d. h. auf Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie (entspricht der zweiten Linie) (70, 71).

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Größe der Zielpopulation sind in der folgenden Abbildung 3-5 dargestellt. Diese Herleitung basiert auf der entsprechenden Herleitung im

vorangegangenen Dossier zu T-DXd für die Behandlung von Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ und greift zusätzlich – soweit möglich – die Kritikpunkte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an der Herleitung aus der dazugehörigen Nutzenbewertung auf (72, 73). Die Ergebnisse der Teilschritte wurden jeweils auf ganzzahlige Werte aufgerundet, die dann die Grundlage für den jeweils nächsten Herleitungsschritt bildeten.

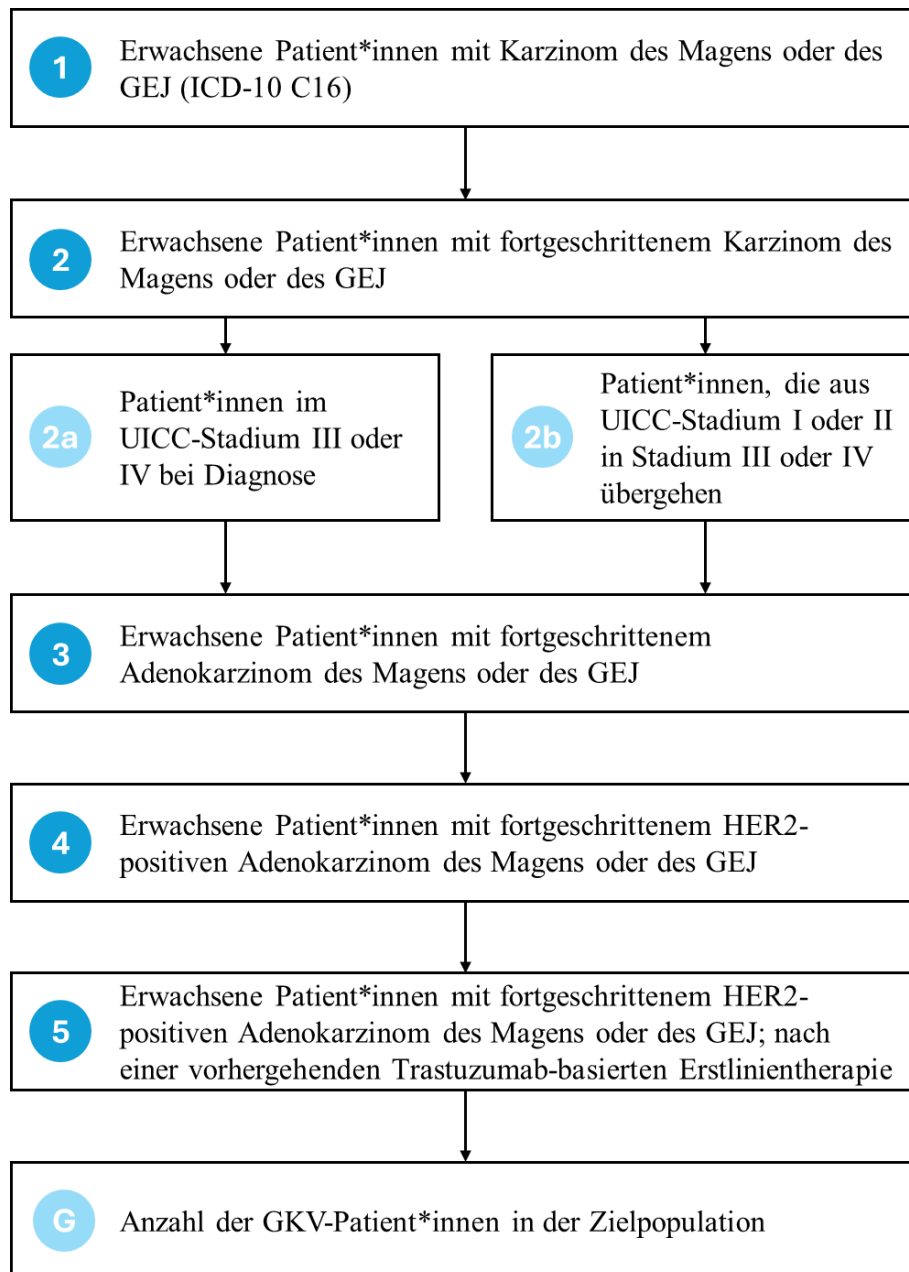


Abbildung 3-5: Schritte zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation

GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision; UICC: Union for International Cancer Control

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

Der Ausgangspunkt der Schätzung der Größe der Zielpopulation ist die auf Grundlage der Angaben des RKI vorausberechnete Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ gemäß ICD-10 C16 für das Jahr 2025. Basis und Methodik der Vorausberechnung sind im entsprechenden Abschnitt auf S. 50ff ausführlich beschrieben.

Die Vorausberechnung der Inzidenz gemäß ICD-10 C16 ergibt für das Jahr 2025 eine Anzahl von 13.853 neu an einem Karzinom des Magens oder des GEJ erkrankten Patient*innen (Frauen: 5.283; Männer: 8.570). Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, ist diese Anzahl mit der Anzahl erwachsener Patient*innen mit dieser Erkrankung gleichzusetzen.

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

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen in Schritt 2 werden Patient*innen mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung gemäß den UICC-Stadien III bzw. IV berücksichtigt. Prinzipiell kommen für eine Therapie des fortgeschrittenen Tumorstadiums Patient*innen infrage, die entweder in den UICC-Stadien III oder IV der Erkrankung neu diagnostiziert werden oder im Verlauf der Erkrankung aus frühen Stadien (UICC-Stadium I oder II) eine Krankheitsprogression in Form einer lokalen Ausbreitung oder dem Auftreten von Fernmetasen erleiden und somit in Stadium III oder IV übergehen.

Die Gesamtzahl der betreffenden Patient*innen ergibt sich damit aus der Summe der Anzahl der Patient*innen im UICC-Stadium III oder IV bei Diagnose (Schritt 2a) und der Anzahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I oder II in die UICC-Stadien III oder IV übergehen (Schritt 2b).

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

Die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose kann dem Bericht des RKI entnommen werden und ist in Tabelle 3-6 dargestellt (22). Im Durchschnitt (gewichtetes Mittel) werden 66,1 % der Fälle in UICC-Stadium III oder IV (gemäß 8. Auflage TNM) diagnostiziert (Frauen: 63 %; Männer: 68 %). Da nicht in allen Fällen ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann, sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Bezogen auf die in Schritt 1 dargestellte Anzahl von 13.853 Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ ergibt sich bei einem Anteil von 66,1 % für UICC-Stadium III oder IV eine Anzahl von 9.156 Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung bei Diagnose (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien III oder IV für das Bezugsjahr 2025

Bezugsjahr	Inzidenz (Fallzahl) gesamt ^a	Patient*innen in den UICC-Stadien III oder IV	
		Anteil ^b	Anzahl
2025	13.853	66,1 %	9.156
a: Auf Grundlage der vom ZfKD veröffentlichten Fallzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2025 vorausberechnet (vgl. den Abschnitt zur Vorausberechnung der Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ auf S. 50ff). b: Siehe Tabelle 3-6 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; UICC: Union for International Cancer Control; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: (22, 69, 74)			

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

Zur Berechnung der Anzahl der Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ, die aus den UICC-Stadien I oder II in Stadium III oder IV übergehen, wird zunächst der Anteil der Patient*innen in den UICC-Stadien I und II bestimmt. Laut dem Bericht des RKI werden im Durchschnitt (gewichtetes Mittel) 34,5 % der Fälle in UICC-Stadium I oder II diagnostiziert (Frauen: 37 %, Männer: 33 %; siehe Tabelle 3-6) (22). Bezogen auf die vorausberechnete Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ für das Jahr 2025 bedeutet dies eine Anzahl von 4.783 Patient*innen in den frühen UICC-Stadien I oder II (vgl. Tabelle 3-9). Da im Bericht des RKI nicht für alle Fälle ein UICC-Stadium zugeordnet werden kann, sind diese Angaben mit Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-9: Inzidenz und Anzahl der Patient*innen in den UICC-Stadien I oder II für das Bezugsjahr 2025

Bezugsjahr	Inzidenz (Fallzahl) gesamt ^a	Patient*innen in den UICC-Stadien I oder II	
		Anteil ^b	Anzahl
2025	13.853	34,5 %	4.783
a: Auf Grundlage der vom ZfKD veröffentlichten Inzidenzen für das Jahr 2025 vorausberechnet (vgl. den Abschnitt zur Vorausberechnung der Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ auf S. 50ff). b: Siehe Tabelle 3-6 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; UICC: Union for International Cancer Control; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: (22, 69, 74)			

Bundesweite Daten, die es ermöglichen, die Anzahl der Patient*innen zu bestimmen, die aus den UICC-Stadien I oder II in Stadium III oder IV übergehen, stehen nicht zur Verfügung. Zur Berechnung werden daher stattdessen Daten zur Progression aus dem Tumorregister München (TRM) herangezogen (75). Den tumorspezifischen Auswertungen des TRM zum Überleben von Patient*innen mit Magenkarzinom (ICD-10 C16) sind detaillierte Angaben zur Progressionsform und zur Zeit bis zur Progression zu entnehmen. Die Auswertungen des TRM basieren auf einer Gesamtzahl von 12.292 Patient*innen mit Magenkarzinom im Zeitraum von

1998 bis 2020. In Tabelle 3-10 sind die kumulativen Inzidenzen des TRM für die Progression in Stadium III oder IV in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression über 15 Jahre dargestellt.

Tabelle 3-10: Kumulative Inzidenzen für die Progression zu UICC-Stadium III oder IV in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Progression

	Kumulative Inzidenz für Progression (in Prozent)		
Zeit bis zur Progression in Jahren	UICC-Stadium III^a	UICC-Stadium IV^b	UICC-Stadium III oder IV
0	0	0	0
1	0,5	14,0	14,5
2	0,9	21,0	21,9
3	1,1	24,4	25,5
4	1,2	26,4	27,6
5	1,3	27,8	29,1
6	1,3	28,4	29,7
7	1,4	28,8	30,2
8	1,4	29,1	30,5
9	1,4	29,5	30,9
10	1,4	29,7	31,1
11	1,4	29,8	31,2
12	1,4	29,9	31,3
13	1,4	30,0	31,4
14	1,4	30,1	31,5
15	1,4	30,2	31,6

a: Das Auftreten eines Lymphknoten-Rezidivs wird stellvertretend für UICC-Stadium III herangezogen
b: Das Auftreten einer (Fern-)Metastase wird stellvertretend für UICC-Stadium IV herangezogen
UICC: Union for International Cancer Control
Quellen: (69, 75)

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen, wird die Anzahl der Patient*innen im UICC-Stadium I oder II im Jahr 2025 (4.783 Patient*innen) mit der kumulativen Inzidenz für die Progression zum UICC-Stadium III oder IV (0,316) multipliziert. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1.511 Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Patient*innen, die im Jahr 2025 aus den UICC-Stadien I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen

Bezugs-jahr	Zeit bis zur Progression (in Jahren)	Anzahl Patient*innen in UICC-Stadium I oder II ^a	Kumulative Inzidenz für Progression (in Prozent) UICC-Stadium III oder IV	Anzahl Patient*innen, die aus UICC-Stadium I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen
2025	15	4.783	31,6	1.511
a: Siehe Tabelle 3-9 UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (69)				

Schritt 2a + Schritt 2b

Die Gesamtzahl der Patient*innen mit einem fortgeschrittenen Karzinom des Magens oder des GEJ ergibt sich aus der Addition der Zahl der Patient*innen im UICC-Stadium III oder IV bei Diagnose (Schritt 2a) und der Zahl der Patient*innen, die aus den UICC-Stadien I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen (Schritt 2b). Bezogen auf die in Schritt 2a bzw. Schritt 2b ermittelten Zahlen von 9.156 bzw. 1.511 Patient*innen ergibt sich eine Gesamtzahl von 10.667 Patient*innen mit einem fortgeschrittenen Karzinom des Magens oder des GEJ (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ für das Bezugsjahr 2025

Bezugs-jahr	Anzahl Patient*innen in UICC-Stadium III oder IV bei Diagnose ^a	Anzahl Patient*innen, die aus UICC-Stadium I oder II in UICC-Stadium III oder IV übergehen ^b	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ
2025	9.156	1.511	10.667
a: Siehe Tabelle 3-8 b: Siehe Tabelle 3-11 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; UICC: Union for International Cancer Control			

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

Das Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst ausschließlich Patient*innen mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Andere histologische Formen wie GIST oder NET sind vom Anwendungsgebiet hingegen nicht umfasst und daher nicht Teil der Zielpopulation.

In der Sekundärliteratur und in internationalen Leitlinien wird der Anteil an Adenokarzinomen bezogen auf die Gesamtzahl aller Magenkarzinome mit 90 bis 95 % angegeben (11–13). Diese Spanne wurde auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Ramucirumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ herangezogen (10). Bezogen auf die Gesamtzahl von 10.667 Patient*innen mit einem fortgeschrittenen Karzinom des Magens oder des GEJ aus Schritt 2 ergibt sich bei einem Anteil an Adenokarzinomen von 90 bis 95 % eine Anzahl von

9.601 bis 10.134 Patient*innen mit einem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ für das Bezugsjahr 2025

Bezugs-jahr	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ ^a	Anteil Adenokarzinome an allen Karzinomen des Magens oder des GEJs	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ
2025	10.667	90 – 95 %	9.601 – 10.134
a: Siehe Tabelle 3-12 GEJ: Gastroösophagealer Übergang			

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

Patient*innen, die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen (1). Angaben zum Anteil HER2-positiver Patient*innen mit einem Magenkarzinom in Deutschland können verschiedenen Quellen entnommen werden:

HER2-Monitor der Medizinischen Hochschule Hannover

Der HER2-Monitor der Medizinischen Hochschule Hannover dient der internen Qualitätssicherung von pathologischen Instituten, um HER2-Positivitätsraten zu dokumentieren und mit dem Durchschnitt der anderen Institute des HER2-Monitors zu vergleichen (31, 45). Die derzeit verfügbaren Daten (Stand: 26. März 2025) zur HER2-Positivitätsrate bei primärer Befundung durch IHC und genauerer Bestimmung des HER2-Genstatus von Fällen mit einem IHC-Score von 2+ mittels ISH basieren auf den Angaben von 20 Instituten und einer Gesamtzahl von 5.386 Magenkarzinomfällen. Mit einer Anzahl von 1.012 positiven Fällen beläuft sich die HER2-Positivitätsrate im HER2-Monitor für Magenkarzinome aktuell auf 18,75 % (45).

VARIANZ-Studie

Im Rahmen der prospektiven VARIANZ-Studie, an der 35 deutsche Zentren beteiligt waren, wurden im Zeitraum von Mai 2014 bis Januar 2018 insgesamt 548 Patient*innen mit metastasiertem Magenkarzinom (einschließlich Karzinom des GEJ) rekrutiert (46). Von diesen 548 Patient*innen wurden 374 letztlich in die Studie eingeschlossen und die Ergebnisse der zentralen und lokalen Testung sind in der Publikation berichtet. Bei insgesamt 77 Fällen in der Studie wurde die HER2-Positivität zentral bestätigt (IHC-Score 3+ bzw. 2+ bei Bestätigung mittels CISH). Bezogen auf die Gesamtzahl an Patient*innen mit berichtetem HER2-Status ergibt sich dadurch eine HER2-Positivitätsrate von 20,6 %.

NIU HER2 Study Group

Die Nicht-interventionelle Untersuchung (NIU) HER2 Study Group erfasste im Rahmen einer weiteren prospektiven Studie die Ergebnisse von HER2-Routineuntersuchungen aus dem Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2015 von 50 pathologischen Zentren in Deutschland (47).

Insgesamt standen 2.761 Proben von Patient*innen mit metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ zur Verfügung, für die in 2.033 Fällen ein verwertbares HER2-Testergebnis vorlag. Hierbei differenziert die NIU HER2 Study Group als einzige Quelle zwischen Patient*innen mit Magenkarzinom und Patient*innen mit Karzinom des GEJ. Die HER2-Positivitätsrate, definiert als IHC-Score 3+ bzw. 2+ bei Bestätigung mittels ISH, lag bei 19,8 % für Magenkarzinome und bei 30,5 % für Karzinome des GEJ.

Zusammenfassung HER2-Positivitätsrate

Die Angaben zur HER2-Positivitätsrate in Deutschland aus den verschiedenen Quellen sind in Tabelle 3-14 zusammengefasst.

Tabelle 3-14: HER2-Positivitätsrate bei Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ in Deutschland

Berichtete HER2-Positivitätsrate	Quelle
18,8 %	HER2-Monitor (Stand: 26.03.2025) (45)
20,6 %	VARIANZ-Studie, Haffner et al. 2021 (46)
19,8 % (Magen) – 30,5 % (GEJ)	NIU HER2 Study Group, Baretton et al. 2019 (47)
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; NIU: Nicht-Interventionelle Untersuchung	

Für alle hier zitierten Quellen zur HER2-Positivitätsrate ergibt sich eine Unsicherheit dadurch, dass ausschließlich die Rate von Patient*innen mit metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ bestimmt wurde. Es gibt keine Informationen dazu, ob und in welcher Weise die Rate von Patient*innen mit metastasiertem Karzinom von der bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Karzinom ggf. abweicht. Für das vorliegende Nutzendossier wird daher davon ausgegangen, dass die HER2-Positivitätsrate von metastasiertem auf lokal fortgeschrittenes Karzinom übertragbar ist.

Dementsprechend wird basierend auf den Daten in Tabelle 3-14 für die Berechnung der Anzahl der Patient*innen in Schritt 4 eine Spanne von 18,8 bis 30,5 % für die HER2-Positivitätsrate zugrunde gelegt. Hieraus ergibt sich unter Berücksichtigung der in Schritt 3 ermittelten Anzahl von Patient*innen eine Anzahl von 1.801 bis 3.091 erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ für das Bezugsjahr 2025

Bezugs-jahr	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ^a	HER2-Positivitätsrate	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ
2025	9.601 – 10.134	18,8 – 30,5 %	1.801 – 3.091
a: Siehe Tabelle 3-14 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2			

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

Bei Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-überexprimierenden Tumoren sollte den deutschen Leitlinien entsprechend eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinien-Chemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden (3, 19). In Deutschland sind neben Trastuzumab derzeit keine weiteren anti-HER2-basierten Therapien zur Erstlinien-Behandlung metastasierender HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ zugelassen. Es ist anzunehmen, dass nahezu alle Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und positivem HER2-Status in der Erstlinie mit Trastuzumab behandelt werden.

Der Anteil an Patient*innen, die nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab eine weitere Therapielinie erhalten, wird in der Primärpublikation zur ToGA-Studie berichtet (36). Bei der ToGA-Studie handelt es sich um die pivotale Phase-III-Studie zur Untersuchung von Trastuzumab als Erstlinientherapie im Anwendungsgebiet des metastasierten HER2-positiven Karzinoms des Magens oder des GEJ. An der multinationalen Studie waren auch deutsche Zentren beteiligt, sodass von der Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. In dieser Studie wurden 42 % der Patient*innen, die in der Erstlinie Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten hatten, nach einem Progress mit einer Zweitlinientherapie behandelt. Zum Vergleich: Im Kontrollarm ohne Trastuzumab hatten 45 % der Patient*innen eine Zweitlinientherapie.

Weitere Untersuchungen, die spezifisch für den deutschen Versorgungskontext den Anteil der Patient*innen bestimmen, die nach einer Vorbehandlung mit Trastuzumab eine weitere Therapielinie erhalten haben, sind Daiichi Sankyo nicht bekannt. Um der Unsicherheit in diesem Schritt dennoch Rechnung zu tragen, werden daher ergänzend die Ergebnisse einer US-amerikanischen Untersuchung zu dieser Fragestellung herangezogen (76). Die Studie aus dem Jahr 2023 untersucht Patient*innen mit HER2-positivem metastasiertem Karzinom des Magens oder des GEJ in der IQVIA PharMetrics® Plus Database im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2019. Von den 190 Patient*innen in der Datenbank, die im genannten Zeitraum eine Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie beendet hatten, haben 136 eine nachfolgende Therapie erhalten. Dies entspricht einem Anteil von 72 %.

Für die Bestimmung der Zielpopulation in Schritt 5 wird entsprechend den vorangegangenen Ausführungen eine Spanne von 42 bis 72 % für den Anteil der Patient*innen mit Progress nach Trastuzumab-Vorbehandlung herangezogen. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 757 bis 2.213 Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie für das Bezugsjahr 2025

Bezugs-jahr	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ^a	Anteil Patient*innen mit Trastuzumab-Vorbehandlung in der ersten Therapielinie	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie
2025	1.801 – 3.091	42 – 72 %	757 – 2.213
a: Siehe Tabelle 3-15 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2			

Schritt G: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation

Für die Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird von einem Anteil von 87,9 % GKV-Versicherter an der Gesamtpopulation ausgegangen. Zur Ermittlung dieses Anteils wurden die zuletzt verfügbaren Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten (77) sowie die zuletzt verfügbaren Daten des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland (78) herangezogen.

Tabelle 3-17: Ermittlung des Anteils der Patient*innen in der GKV

	Anzahl	Anteil
Gesamtbevölkerung in Deutschland ^a	84.746.132	
GKV-Versicherte ^b	74.486.436	87,9 %
a: Stand 30.09.2024 b: Jahresdurchschnitt 2024 (Stand 26. März 2025) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (77, 78)		

Bezogen auf die in Schritt 5 berechnete Anzahl von 757 bis 2.213 Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie ergibt sich eine Anzahl von 666 bis 1.946 GKV-versicherter Patient*innen in der Zielpopulation (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Anzahl erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie für das Bezugsjahr 2025

Bezugs-jahr	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie ^a	Anteil GKV-Versicherter an Gesamtbevölkerung	Anzahl Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie (GKV-Population)
2025	757 – 2.213	87,9 %	666 – 1.946
a: Siehe Tabelle 3-15 GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2			

Zusammenfassung

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

Tabelle 3-19: Zusammenfassung zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation

Schritt		Anteil ^a	Anzahl an Patient*innen	
			Untergrenze	Obergrenze
1	Erwachsene Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ (ICD-10 C16)		13.853	
2	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ		10.667	
2a	Erwachsene Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ im UICC-Stadium III oder IV bei Diagnose	Nicht zutreffend	9.156	
2b	Erwachsene Patient*innen mit Karzinom des Magens oder des GEJ, die aus den UICC-Stadien I oder III in Stadium III oder IV übergehen	Nicht zutreffend	1.511	
3	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	90 – 95 %	9.601	10.134
4	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	18,8 – 30,5 %	1.801	3.091

Schritt		Anteil ^a	Anzahl an Patient*innen	
			Untergrenze	Obergrenze
5	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	42 – 72 %	757	2.213
G	Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation	87,9 %	666	1.946
<p>a: Bezogen auf den jeweils vorherigen Schritt.</p> <p>GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision; UICC: Union for International Cancer Control</p> <p>Quelle: (69)</p>				

Einordnung der ermittelten Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation im Vergleich zu früheren Nutzenbewertungsverfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Die in diesem Nutzendossier vorgelegte Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation basiert auf der entsprechenden Herleitung im vorangegangenen Dossier zu T-DXd für die Behandlung von Patient*innen mit einem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (72). Es handelt sich dabei um die derzeit aktuellste Herleitung im gegenständlichen Anwendungsgebiet und der relevanten Teilpopulation. Aktuellere vergleichbare Zahlen aus späteren Nutzenbewertungsverfahren liegen nicht vor.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation unterscheidet sich von derjenigen im vorangegangenen Dossier in zwei Aspekten:

- Soweit möglich, wurden die Kritikpunkte des IQWiG an der vorangegangenen Herleitung aufgegriffen und die Berechnungen dementsprechend angepasst (73). Dies betrifft insbesondere die Schritte 2, 4 und 5 der Herleitung.
- Lagen aktuellere Angaben aus einer Datenquelle vor, wurden diese in der vorliegenden Herleitung berücksichtigt. Dies betrifft insbesondere die Angaben, die von RKI bzw. ZfKD veröffentlicht werden, sowie die Angaben des HER2-Monitors.

Somit handelt es sich bei der jetzt vorgelegten Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation um eine aktualisierte und hinsichtlich bestimmter Unsicherheiten angepasste Version der Herleitung aus dem vorangegangenen Dossier zu T-DXd im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Aus Sicht von Daiichi Sankyo handelt es sich um die derzeit bestmögliche Abbildung der Zielpopulation von T-DXd.

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.

Vorausberechnung der Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ

Insgesamt sind die Inzidenz- und die Mortalitätsraten des Karzinoms des Magens oder des GEJ (ICD-10 C16) in Deutschland seit Jahrzehnten rückläufig (22) (Abbildung 3-6). Aussagen zur Entwicklung der Inzidenz- und Mortalitätsraten nach den einzelnen UICC-Stadien sind nicht möglich, da diesbezüglich vom RKI keine Daten berichtet werden.

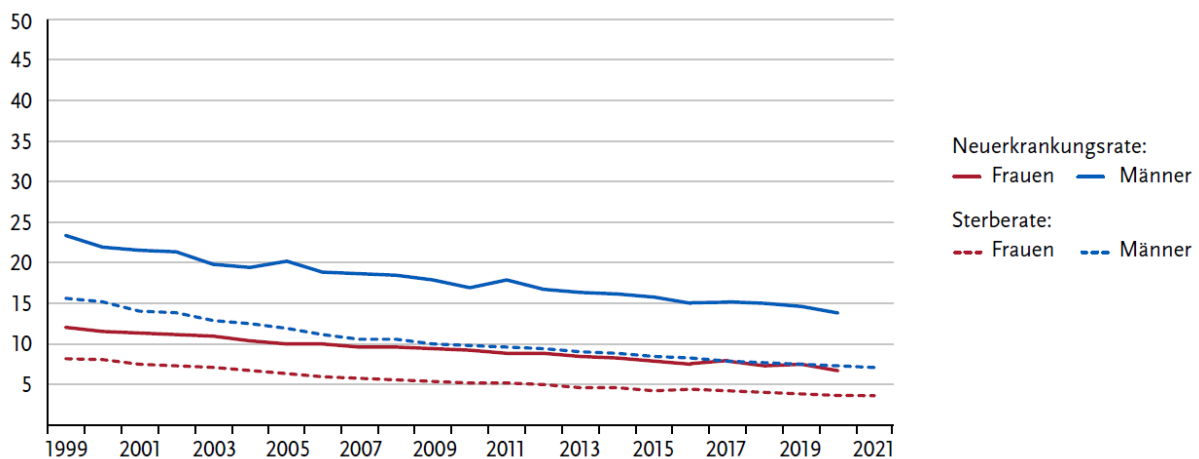


Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (22)

Aktuelle Daten zur Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ liegen beim ZfKD bisher bis einschließlich zum Jahr 2022 vor (74). Für die Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation ist es daher notwendig, die Inzidenz für das aktuelle Jahr 2025 aus den verfügbaren Daten zur Inzidenz bis einschließlich 2022 vorauszuberechnen.

Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ in den Jahren 2017 bis 2022, basierend auf einer Datenabfrage beim ZfKD, sind in Tabelle 3-20 dargestellt. Für beide Geschlechter ist im Zeitverlauf eine leichte Abnahme der Inzidenz zu beobachten.

Tabelle 3-20: Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ (ICD-10 C16) in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2022

Jahr	Inzidenz (Fallzahl)		
	Frauen	Männer	Gesamt
2017	6.316	9.597	15.913
2018	5.923	9.573	15.496
2019	6.067	9.417	15.484
2020	5.493	9.174	14.667
2021	5.687	9.235	14.922
2022	5.565	9.027	14.592
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: Datenbankabfrage ZfKD (74)			

Basierend auf den Angaben zur Inzidenz aus der Datenbankabfrage beim ZfKD lassen sich die die Fallzahlen für die Jahre 2023 bis 2025 fortschreiben. Zur Fortschreibung der Werte wird die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate, CAGR) nach folgender Formel ermittelt:

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

Um die CAGR für die Fallzahlen der Inzidenz zur berechnen, wird als Endwert die für das Jahr 2022 vom ZfKD berichtete Fallzahl der Inzidenz von insgesamt 14.592 Fällen herangezogen (74). Als Startwert wird der Wert aus der Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2017 zugrunde gelegt (Gesamt: 15.913 Fälle) (74). Für den Zeitraum 2017 bis 2022 ergibt sich hieraus eine CAGR von –1,7 %, die die bisherige rückläufige Entwicklung der Fallzahlen beschreibt. Anhand der CAGR lassen sich die Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2025 fortschreiben. Zur Ermittlung der Fallzahl der Inzidenz für ein bestimmtes Jahr wird die CAGR dabei jeweils auf den Vorjahreswert angewendet. Die auf diese Weise fortgeschriebenen Fallzahlen der Inzidenz sind in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der Karzinome des Magens und des GEJ (ICD-10 C16) für Deutschland für die Jahre 2023 bis 2025

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) ^a
2023	14.341
2024	14.095
2025	13.853
a: Die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für die Gesamtpopulation beruht auf einer CAGR von –1,7 %. Bei der Berechnung der Fallzahlen wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis Quellen: Eigene Berechnungen (69) basierend auf (74)	

Vorausberechnung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation

Derzeit gibt es keine öffentlich verfügbaren Daten, die eine unmittelbare Prognose der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre ermöglichen. Basierend auf der Annahme, dass der Anteil der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation im Vergleich zur Inzidenz der Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder GEJ in den nächsten Jahren im Wesentlichen konstant sein wird, wird die Größe der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 daher auf Grundlage der Entwicklung der Inzidenz geschätzt.

Hierzu wird die im vorangegangenen Abschnitt aus den Fallzahlen der Inzidenz in den Jahren 2017 bis 2022 geschätzte CAGR von –1,7 % auf die Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation im Jahr 2025 angewendet. Die daraus resultierende Vorausberechnung der Größe der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 ist in Tabelle 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: Geschätzte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre (2026 – 2030)

Jahr	Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation ^a	
	Untergrenze	Obergrenze
2026	655	1.913
2027	644	1.881
2028	633	1.849
2029	623	1.818
2030	613	1.787

a: Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation beruht auf einer CAGR von –1,7 % und mit dem Wert für das Jahr 2025 als Ausgangspunkt (vgl. Tabelle 3-19. Bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation wurde jeweils auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.
CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
Quelle: Eigene Berechnungen (69)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Beträchtlich	666 –1.946
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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.

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen etc. herangezogen, die Daiichi Sankyo zu Beginn der Dossiererstellung aus vorangegangenen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (über <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf. Eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Ein- oder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für das vorliegende Dossier wurde auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Enhertu® in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA zur erneuten Nutzenbewertung von T-DXd wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom 3. Juli 2025 charakterisiert (1, 71).

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Die Angaben zur Inzidenz des Karzinoms des Magens oder des GEJ in Deutschland basiert im Wesentlichen auf Informationen, die vom RKI in den Publikationen „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ und „Krebs in Deutschland für 2018/2019“ zur Verfügung gestellt wurden.

Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation – und damit auch die zugrundeliegenden Quellen – basieren auf der entsprechenden Herleitung im vorangegangenen Dossier zu T-DXd für die Behandlung von Patient*innen mit einem Karzinom des Magens oder des GEJ (72). Soweit möglich, wurden dabei die Kritikpunkte des

IQWiG aus der dazugehörigen Nutzenbewertung aufgegriffen und die Herleitung dementsprechend korrigiert (73). In den Fällen, in denen aktuellere Daten aus einzelnen Quellen verfügbar waren (z. B. „Krebs in Deutschland für 2018/2019“, aktuelle Daten aus der Datenbankabfrage beim ZfKD, aktuelle Kennzahlen zur Gesamtbevölkerung oder der Anzahl der GKV-Versicherten), wurden diese berücksichtigt.

Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Fragestellung des jeweiligen Herleitungsschritts. Eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Ein- oder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

Alle für die Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation notwendigen Berechnungen wurden mit Hilfe von Microsoft® Excel durchgeführt. Die Ergebnisse der Teilschritte wurden jeweils auf ganzzahlige Werte aufgerundet, die dann die Grundlage für den jeweils nächsten Herleitungsschritt bildeten. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt und enthält zudem Angaben zu den verwendeten Quellen einschließlich der zugehörigen Seitenzahlen (69).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2025. 2025.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/index.htm>. Zugriff am 18.08.2025.
3. Lordick F, Al-Batran S, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, et al. Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom. Stand: August 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. Zugriff am 01.09.2025.
4. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17036.
5. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg. 1998;85(11):1457–9.

6. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. Surg Oncol. 2000;9(1):35–41.
7. Siewert JR, Stein HJ. Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinom), sog. Kardiakarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Hrsg. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. Springer Berlin, Heidelberg. S.509–519. 2010. Zugriff am 26.09.2025.
8. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. Lancet. 2016;388(10060):2654–64.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff: Pembrolizumab (D-751). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 28. März 2022 von 11:02 Uhr bis 11:37 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-756/2022-03-28_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-751.pdf. Zugriff am 30.11.2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/67fdcd2b819be0f4cc069d8c821a51d6/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf. Zugriff am 30.11.2022.
11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022.
12. American Cancer Society. Stomach Cancer - Last Revised: 22.01.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>. Zugriff am 18.08.2025.
13. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26–38.
14. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635–48.
15. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31–49.
16. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182–8.
17. Mengardo V, Treppiedi E, Bencivenga M, Dal Cero M, Giacomuzzi S. Tailored treatment for signet ring cell gastric cancer. Updates Surg. 2018;70(2):167–71.

18. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med. 1995;333(1):32–41.
19. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. Zugriff am 18.08.2025.
20. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH. 2017.
21. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. Ann Surg Oncol. 2017;24(12):3683–91.
22. 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 18.08.2025.
23. World Health Organization (WHO). Palliative care. 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Zugriff am 18.08.2025.
24. Lorenzen S, Lordick F. Fortgeschrittenes Magenkarzinom - Status quo der systemischen Therapie und Einfluss auf die Lebensqualität. Der Onkologe. 2016;6(22):406–12.
25. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Vyloy™ 100 mg/300 mg. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 18.08.2025.
26. Halske C. Intratumorale Heterogenität des Magenkarzinoms – Einfluss auf die Biomarkeretablierung. Der Pathologe. 2020;41(2):76–82.
27. Roviello G, Aprile G, D'Angelo A, Iannone LF, Roviello F, Polom K, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in advanced gastric cancer: where do we stand? Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2021;24(4):765–79.
28. Palle J, Rochand A, Pernot S, Gallois C, Taieb J, Zaanani A. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. Drugs. 2020;80(4):401–15.
29. Kelly CM, Janjigian YY. The genomics and therapeutics of HER2-positive gastric cancer-from trastuzumab and beyond. J Gastrointest Oncol. 2016;7(5):750–62.
30. Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. PloS One. 2017;12(2):e0171280.
31. Baretton G, Dietel M, Gaiser T, Kirchner T, Kreipe HH, Quaas A, et al. HER2-Testung beim Magenkarzinom. Der Pathologe. 2016;37(4):361–6.

32. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(19):4619–25.
33. Subasinghe D, Acott N, Kumarasinghe MP. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(1):44–54.
34. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(26):5879–87.
35. Warneke VS, Behrens HM, Boger C, Becker T, Lordick F, Ebert MP, et al. Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol*. 2013;24(3):725–33.
36. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–97.
37. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27–40.
38. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab in HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(14):1360–2.
39. Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G, et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *The oncologist*. 2017;22(12):1463–9.
40. Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(1):32-38 e3.
41. Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, Grávalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17(12):996–1004.
42. Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Chung IJ. Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14(3):249–56.
43. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–35.

44. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438–44.
45. Medizinische Hochschule Hannover. HER2-Monitor. 2025. Verfügbar unter: <https://www.mhh.de/institute-zentren-forschungseinrichtungen/institut-fuer-pathologie/her2-monitor>. Zugriff am 26.03.2025.
46. Haffner I, Schierle K, Raimundez E, Geier B, Maier D, Hasenauer J, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1468–78.
47. Baretton G, Kreipe HH, Schirmacher P, Gaiser T, Hofheinz R, Berghauer KH, et al. HER2 testing in gastric cancer diagnosis: insights on variables influencing HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *Virchows Arch.* 2019;474(5):551–60.
48. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery.* 2005;241(1):27–39.
49. 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/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=0338F4EE379610F5834AC63B217008F0.internet121?__blob=publicationFile. Zugriff am 18.08.2025.
50. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL). Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters, Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. Band 5 der Schriftenreihe Bayerisches Krebsregister. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bestellen.bayern.de/application/applstarter?APPL=eshop&DIR=eshop&ACTIONxSETVAL\(artdtl.htm,APGxNODENR:332601,AARTxNR:lg_l_ges_00114,AARTxNODENR:368390,USERxBODYURL:artdtl.htm,KATALOG:StMGP,AKATxNAME:StMGP,ALLE:x\)=X](https://www.bestellen.bayern.de/application/applstarter?APPL=eshop&DIR=eshop&ACTIONxSETVAL(artdtl.htm,APGxNODENR:332601,AARTxNR:lg_l_ges_00114,AARTxNODENR:368390,USERxBODYURL:artdtl.htm,KATALOG:StMGP,AKATxNAME:StMGP,ALLE:x)=X). Zugriff am 18.08.2025.
51. Krebsregister Schleswig-Holstein (KR.SH). Überleben in Schleswig-Holstein. Magen (ICD-10 C16). Periode 2020 bis 2023. 2025. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/survival>. Zugriff am 19.08.2025.
52. Chau I, Fuchs CS, Ohtsu A, Barzi A, Liepa AM, Cui ZL, et al. Association of quality of life with disease characteristics and treatment outcomes in patients with advanced gastric cancer: Exploratory analysis of RAINBOW and REGARD phase III trials. *Eur J Cancer.* 2019;107:115–23.

53. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *British journal of cancer*. 2008;98(5):888–93.
54. Cascinu S, Bodoky G, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Folprecht G, et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *The oncologist*. 2021;26(3):e414-e424.
55. Kang C, Dhillon S, Deeks ED. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Gastric Cancer. *Drugs*. 2019;79(14):1583–90.
56. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *British journal of cancer*. 2016;114(4):381–7.
57. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–14.
58. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1919–27.
59. Zhao D, Klempner SJ, Chao J. Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):50.
60. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640–53.
61. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039–49.
62. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 18.08.2025.
63. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Irinomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2022. 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 16.09.2025.

64. onkavis GmbH. Fachinformation Doce onkavis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 16.09.2025.
65. EVER Valinject GmbH. Paclitaxel EVER Pharma 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.everpharma.com/ger/wp-content/uploads/sites/4/2019/10/Fachinformation_EVER_Paclitaxel-6-mgml-20201207.pdf. Zugriff am 26.08.2025.
66. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan als Monotherapie sowohl des Magenkarzinoms als auch des Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) bei Patienten, deren Erkrankung nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie progredient ist. Bearbeitungsstand 24.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelassen/offlabel/Bewertungen/Paclitaxel-Docetaxel-Irinotecan_Magen-Oesophagus-Ca.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am 30.11.2022.
67. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78–86.
68. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513–8.
69. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Modul 3A, Abschnitt 3.2). 2025.
70. 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-Deruxtecán (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9655/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecán_D-901_TrG.pdf. Zugriff am 19.08.2025.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Trastuzumab deruxtecán. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7375/2025-07-03_AM-RL-XII_Trastuzumab-deruxtecán_D-901.pdf. Zugriff am 14.08.2025.
72. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Trastuzumab-Deruxtecán (Enhertu®). Modul 3 A. Erwachsene Patienten mit

- fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6379/2023_01_31_Modul3A_Trastuzumab_Deruxtecان.pdf. Zugriff am 19.08.2025.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab-Deruxtecان (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6382/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Deruxtecان_D-901.pdf. Zugriff am 19.08.2025.
74. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen des Magenkarzinoms (C16) in den Jahren 2017 bis 2022. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Zugriff am 16.09.2025.
75. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C16: Magenkarzinom - Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC16_G-ICD-10-C16-Magenkarzinom-Survival.pdf. Zugriff am 19.08.2025.
76. Barzi A, Lin F, Song J, Lam C, Nie X, Noman A, et al. Real-World Treatment Patterns and Economic Burden Following First-Line Trastuzumab in Patients with Metastatic Gastric Cancer in the USA. *Drugs - Real World Outcomes*. 2023;10(3):395–404.
77. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf. Zugriff am 19.08.2025.
78. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 20. Dezember 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>. Zugriff am 19.08.2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	In Zyklen, 1× täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ramucirumab			
		In Zyklen, 1× täglich, intravenös, Injektion an Tag 1 und 15 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	2	26,0
		Paclitaxel			
		In Zyklen, 1× täglich, intravenös, Injektion an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus	13,0 Zyklen	3	39,0
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.					
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2					

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

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für T-DXd und die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (eine Auflistung der verwendeten Fachinformationen findet sich in Abschnitt 3.3.7).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Trastuzumab deruxtecan

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

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

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

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

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus vor der Paclitaxel-Infusion. In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel als Kombinationstherapie mit Ramucirumab als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils 2 Behandlungstagen für die Behandlung mit Ramucirumab und pro Patient*in pro Jahr 13,0 Behandlungen mit jeweils 3 Behandlungstagen für die Behandlung mit Paclitaxel.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	17,4	497,3 mg ^a (6,4 mg/kg KG, 1× täglich) 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 497,3 mg= 8.652,7 mg^b Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 87,0 Durchstechflaschen à 100 mg= 8.700,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ramucirumab		
		26,0	621,6 mg ^a (8 mg/kg KG, 1× täglich) 1 Durchstechflasche à 500 mg + 2 Durchstechflaschen à 100 mg	26,0 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 621,6 mg= 16.161,6 mg^b Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 26,0 Durchstechflaschen à 500 mg + 52,0 Durchstechflaschen à 100 mg= 18.200,0 mg
		Paclitaxel		
		39,0	152,8 mg ^c (80 mg/m² KOF, 1× täglich) 1 Durchstechflasche à 100 mg + 2 Durchstechflaschen à 30 mg	39,0 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 152,8 mg= 5.959,2 mg^b Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 39,0 Durchstechflaschen à 100 mg + 78,0 Durchstechflaschen à 30 mg= 6.240,0 mg
a: Zur Berechnung des Verbrauchs wurde das durchschnittliche Gewicht von 77,7 kg gemäß Mikrozensus herangezogen. b: Darstellung des tatsächlichen Verbrauchs unter Berücksichtigung der Haltbarkeit laut Fachinformation (vgl. Erklärung im Text). c: Zur Berechnung des Verbrauchs wurden das durchschnittliche Gewicht sowie die durchschnittliche Körpergröße gemäß Mikrozensus herangezogen. Es ergibt sich nach der Du Bois und Du Bois Formel eine errechnete Körperoberfläche von 1,91 m². GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; Quellen: (1, 2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient*in basieren für T-DXd und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient*in für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des KG oder der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird ein*e Unisex-Standardpatient*in basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach hat eine erwachsene Person ein durchschnittliches KG von 77,7 kg und eine durchschnittliche Körpergröße von 172,5 cm (2).

Die KOF wird mit Hilfe der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet: $KOF = KG [in\ kg]^{0,425} \times Körpergröße [in\ cm]^{0,725} \times 0,007184$ (1). Basierend auf den Maßzahlen des Mikrozensus ergibt sich daraus eine durchschnittliche KOF von 1,91 m².

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

Im klinischen Alltag kann durch Medikationsmanagement aufgrund der 48-stündigen (T-DXd) bzw. 24-stündigen Haltbarkeit (Ramucirumab+Paclitaxel) davon ausgegangen werden, dass kein Verwurf anfällt. In Tabelle 3-25 sind daher sowohl der Gesamtverbrauch einschließlich des theoretischen Verwurfs als auch der tatsächliche Verbrauch aufgeführt.

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

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

Trastuzumab deruxtecan

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

Bei 17,4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 17,4 Tagen \times 497,3 mg = 8.652,7 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro

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

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die empfohlene Dosis Ramucirumab beträgt 8 mg/kg KG (entspricht 621,6 mg bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg) an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tagezyklus, vor der Paclitaxel-Infusion. Bei 26,0 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von 26,0 Tagen × 621,6 mg=16.161,6 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 26,0 Durchstechflaschen à 500 mg+52,0 Durchstechflaschen à 100 mg=18.200,0 mg.

In der klinischen Praxis erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von 80 mg/m² KOF (entspricht 152,8 mg bei einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m²) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus.

Bei 39,0 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich somit für Paclitaxel eine Jahresdosis von 39,0 Tagen × 152,8 mg=5.959,2 mg. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs pro Durchstechflasche der wirtschaftlichsten Packung ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 39,0 Durchstechflaschen à 100 mg+78,0 Durchstechflaschen à 30 mg=6.240,0 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 17253219 Taxe-VK=1.516,86 € ^a	1.431,73 € ^b (1,77 € ^c ; 83,36 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ramucirumab	CYRAMZA® 10 mg/ml 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10852299 Taxe-VK=2.141,35 € ^a	2.020,58 € ^b (1,77 € ^c ; 119,00 € ^d)
	CYRAMZA® 10 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 10852282 Taxe-VK=441,18 € ^a	415,61 € ^b (1,77 € ^c ; 23,80 € ^d)
Paclitaxel	PACLITAXEL EVER Pharma 6 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 14854527 Taxe-VK=289,47 € ^a	274,50 € ^b (1,77 € ^c ; 13,20 € ^d)
	PACLITAXEL EVER Pharma 6 mg/ml 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück PZN 14854510 Taxe-VK=94,15 €	88,45 € ^b (1,77 € ^c ; 3,93 € ^d)
a: Dargestellt sind Apothekenabgabepreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 15. Juli 2025). b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; VK: Verkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. Juli 2025 (www.lauer-fischer.de). Sie stellen die Apothekenabgabepreise (Taxe-VK [Verkaufspreis], inkl. 19 % Mehrwertsteuer) zu den therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK der Lauer-Taxe abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro Milligramm bzw. pro Tablette gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-26 die Kosten entsprechend den jeweiligen Stückpreisen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt.

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
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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 3-27 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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Herstellung parenteraler Lösungen	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				
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ramucirumab		
		Herstellung parenteraler Lösungen (monoklonale Antikörper)	2	26,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	26,0
		Paclitaxel		
		Herstellung parenteraler Lösungen (Zytostatika)	3	39,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3	39,0
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2× täglich (p. o.)	3	39,0
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	3	39,0
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3	39,0
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-27 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der Angaben in den Tragenden Gründen des Nutzenbewertungsbeschlusses zu T-DXd vom 20. Juli 2023 ausgewählt (3). Der G-BA führte hierzu aus, dass

„nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt [werden]. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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.“

Darüber hinaus sind als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen die Leistungen angegeben, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der einzelnen Therapien als Infusion stehen (EBM-Ziffern 02100 und 02101).

Trastuzumab deruxtecan

Gemäß der Fachinformation ist die Herstellung einer parenteralen Lösung notwendig. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen als 30-minütige Infusionen gegeben werden.

Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Ramucirumab

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

Paclitaxel

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

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel müssen zudem alle Patient*innen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und Histamin 2(H₂)-Rezeptor-Antagonisten z. B. entsprechend dem nachstehenden Schema vorbehandelt werden: Dexamethason 20 mg oral, Diphenhydramin

50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistaminikum und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös.

Dexamethason

Etwa 12 und 6 Stunden vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason oral eingenommen, dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (4).

Diphenhydramin

Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin 50 mg intravenös oder ein vergleichbares Antihistaminikum verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde, in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung von T-DXd im gegenständlichen Anwendungsgebiet (3), Dimetinden zur intravenösen Applikation herangezogen. Dimetinden wird in der Dosierung von 1 mg/10 kg verabreicht, dies entspricht 7,8 mg vor jeder Behandlung mit Paclitaxel (5).

Cimetidin oder Ranitidin

Da die Zulassung Ranitidin-haltiger Arzneimittel aufgrund von Verunreinigungen durch N-Nitrosodimethylamin in der Europäischen Union (EU) momentan suspendiert ist (6), wird Cimetidin zur Berechnung herangezogen. Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht 2 Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/2 ml (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
ZU BEWERTENDES ARZNEIMITTEL	
Trastuzumab deruxtecan	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
ZWECKMÄßIGE VERGLEICHSTHERAPIE	
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	
Ramucirumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Paclitaxel</i>	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung ^a	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg 2× täglich p. o.	4,68 €
Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	7,02 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg i.v.	3,87 €
a: Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (8). EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (8).

Leistungen im Zusammenhang mit der Verabreichung der Infusionen

Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 20,45 € abrechnungsfähig, für eine Infusion mit der Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,30 € abrechnungsfähig (9).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Tab. (Stand: 15. Juli 2025).

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

Prämedikation Paclitaxel

Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 × 20 mg, Pharmazentralnummer [PZN] 13721936) berechnet und mit 4,68 € je Behandlung mit Paclitaxel beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslg. (10 × 4 mg, PZN 14039916) mit 7,02 € je Behandlung mit Paclitaxel berechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 × 2 ml, PZN 4109633) mit 3,87 € berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-28 (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 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab deruxtecán	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung ^a	1.740,00 €
		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	1.896,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorhergehenden Trastuzumab-basierten Erstlinientherapie	Ramucirumab	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ^a	2.600,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	531,70 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten	3.131,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Paclitaxel	
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ^a	3.900,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	797,55 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich (p. o.)	182,69 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	273,78 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	151,09 €
		<i>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</i>	<i>5.305,11 €</i>
		Ramucirumab + Paclitaxel	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	8.436,81 €

a: Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung werden bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (10).

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

Quellen: (9, 11)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-30: 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 €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecán	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorher- gehenden Trastuzumab- basierten Erst- linientherapie	124.560,51 €	156,57 €	1.740,00 €	126.457,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ; nach einer vorher- gehenden Trastuzumab- basierten Erst- linientherapie	<u>Ramucirumab:</u> 74.146,80 €	<u>Ramucirumab:</u> 531,70 €	<u>Ramucirumab:</u> 2.600,00 €	<u>Ramucirumab:</u> 77.278,50 €
		<u>Paclitaxel:</u> 17.604,60 €	<u>Paclitaxel:</u> 1.405,11 €	<u>Paclitaxel:</u> 3.900,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 22.909,71 €
		<u>Summe:</u> 91.751,40 €	<u>Summe:</u> 1.936,81 €	<u>Summe:</u> 6.500,00 €	<u>Summe:</u> 100.188,21 €
GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2					

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.

Wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitet, kommen theoretisch 666 bis 1.946 erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, für die Behandlung mit T-DXd infrage. Die Anzahl der Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Nutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patient*innen in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch die theoretische, maximale Anzahl an Patient*innen in Deutschland dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen, weiteren zugelassenen Therapien oder sonstigen Einflussfaktoren die vollständige Marktdurchdringung, also ein Marktanteil von 100 % der Zielpopulation, nicht erreicht wird.

Aktuelle Versorgungssituation

Vor Einführung von T-DXd stand für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ keine spezifisch gegen HER2-gerichtete Therapie zur Verfügung. Patient*innen, die eine Vorbehandlung mit einer anti-HER2-basierten Therapie erhalten hatten, wurden bis zur Einführung von T-DXd in der zweiten Therapielinie daher mit einer nicht spezifisch gegen HER2-gerichteten Therapie, insbesondere mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel, behandelt. Seitdem es für die Behandlung dieser Patientengruppe zugelassen ist, hat sich T-DXd zur Standard-Zweitlinientherapie bei HER2-positiven Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder GEJ entwickelt (12). Dennoch werden auch weiterhin bei einem Teil der Zielpopulation nicht spezifisch gegen HER2-gerichtete Therapien zum Einsatz kommen.

In der DESTINY-Gastric04 zeigte sich ein Überlebensvorteil von T-DXd gegenüber Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Durch den daraus resultierenden beträchtlichen Zusatznutzen (vgl. Modul 4) ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patient*innen in der Zielpopulation, die mit T-DXd behandelt werden, zukünftig weiter steigen wird.

Kontraindikationen

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Aufgrund der vielfältigen Faktoren, die Einfluss auf die Entwicklung der Versorgungsanteile nehmen, lässt sich der zukünftige Versorgungsanteil von T-DXd derzeit nicht belastbar prognostizieren.

Relevante Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich nicht.

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.

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zu Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienten die folgenden Fachinformationen:

- Enhertu[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (13)
- Paclitaxel EVER Pharma 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (14)
- Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (15)

Für die Angaben zum durchschnittlichen KG und zur durchschnittlichen Körpergröße wurde auf die Ergebnisse des Mikrozensus 2021 zurückgegriffen (2). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (1).

Die dargestellten Arzneimittelkosten für zu bewertendes Arzneimittel, zVT und ggf. die Prämedikation wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Auswahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für T-DXd und die Wirkstoffe der zVT folgt der entsprechenden Auswahl des G-BA in den Tragenden Gründen des Nutzenbewertungsbeschlusses zu T-DXd vom 20. Juli 2023 (3). Darüber hinaus sind als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen die Leistungen angegeben, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der einzelnen Therapien als Infusion stehen.

Die Kosten im Zusammenhang mit der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen Zytostatika-haltigen Lösung wurden hierbei der „Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ mit Stand vom 1. Juni 2025 entnommen (8). Die Kosten für die Verabreichung der Therapien als Infusion wurden dem EBM-Katalog mit Stand vom 3. Quartal 2025 entnommen (9).

Alle für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft® Excel durchgeführt. Die Berechnung erfolgte ungerundet (Ausnahme: die Anzahl der Zyklen wurde auf eine Nachkommastelle gerundet), wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen (Euro-Beträge) bzw. eine Nachkommastelle (alle übrigen Berechnungen) gerundet wurden. Die Excel-Tabelle ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (11).

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. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.). 1989;5(5):303-11; discussion 312-3.
2. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708. Zugriff am 26.08.2025.

3. 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-Deruxtecán (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2+, nach Trastuzumab-basierter Therapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9655/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecán_D-901_TrG.pdf. Zugriff am 19.08.2025.
4. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>. Zugriff am 20.08.2025.
5. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Emesan® Tabletten 50 mg. Stand: Mai 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>. Zugriff am 20.08.2025.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ranitidin“: Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln; EMEA/H/A-31/1491. 2024. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20241206.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am 20.08.2025.
7. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2013. 2013. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 20.08.2025.
8. GKV-Spitzenverband (GKV-SV), Deutscher Apothekerverband e. V. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Juni 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf. Zugriff am 26.08.2025.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025, erstellt am 21.07.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>. Zugriff am 20.08.2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie).

2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. Zugriff am 20.08.2025.
11. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Berechnungen der Jahrestherapiekosten (Modul 3A, Abschnitt 3.3).
 12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. Zugriff am 18.08.2025.
 13. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2025. 2025.
 14. EVER Valinject GmbH. Paclitaxel EVER Pharma 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.everpharma.com/ger/wp-content/uploads/sites/4/2019/10/Fachinformation_EVER_Paclitaxel-6-mgml-20201207.pdf. Zugriff am 26.08.2025.
 15. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025. 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff am 18.08.2025.

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 Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Enhertu[®] entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu[®])

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

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

Auswahl der Patient*innen

Patient*innen, die mit T-DXd gegen ein Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von ≥ 2 durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu[®] beträgt 6,4 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu[®] als 30-minütige Infusionen gegeben werden.

Wenn der Patient / die Patientin infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu[®] gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu[®]). Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu[®] dauerhaft abzusetzen.

Prämedikation

Enhertu[®] ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu[®]); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu[®] sollten die Patient*innen daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist und/oder einem NK₁-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32 (entsprechen Tabelle 1 und 2 der Fachinformation von Enhertu[®]) aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu[®] erfordern. Die Dosis von Enhertu[®] darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 3-31: Dosisreduktionsschema

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

Tabelle 3-32: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD, interstitial lung disease)/ Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	<p>Unterbrechung der Enhertu[®]-Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis beibehalten. • bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-31). • sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Corticosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Enhertu[®]).

Nebenwirkung	Schweregrad		Anpassung der Behandlung
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)		<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®] dauerhaft absetzen.Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Corticosteroidbehandlung einleiten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Enhertu[®]).
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/L$)		<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen, dann Dosis beibehalten.
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/L$)		<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®] bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen.Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-31).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/L$ und Körpertemperatur über $38,3\text{ °C}$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher		<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®] bis zur Rückbildung unterbrechen.Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 3-31).
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %		<ul style="list-style-type: none">Fortsetzung der Enhertu[®]-Behandlung.
	LVEF 40 % bis 45 %	Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %	<ul style="list-style-type: none">Fortsetzung der Enhertu[®]-Behandlung.Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.
		Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %	<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®]-Behandlung unterbrechen.Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu[®] dauerhaft absetzen.Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu[®]-Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist größer als 20 %		<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®]-Behandlung unterbrechen.Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %, Enhertu[®] dauerhaft absetzen.
	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz		<ul style="list-style-type: none">Enhertu[®] dauerhaft absetzen.

ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen***Ältere Patient*innen***

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patient*innen mit leicht (Kreatinin-Clearance [ClCr] ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von Enhertu[®]). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz kann nicht bestimmt werden, da eine stark eingeschränkte Nierenfunktion ein Ausschlusskriterium bei klinischen Studien war. Bei Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD/Pneumonitis von Grad 1 und 2 festgestellt, was zu einem Anstieg von Therapieabbrüchen führte. Bei Patient*innen mit zu Beginn mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, die Enhertu[®] 6,4 mg/kg erhielten, wurden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als bei solchen mit normaler Nierenfunktion. Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Enhertu[®]).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation von Enhertu®.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation von Enhertu®)

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

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von ILD und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu®). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation einer Pneumologin oder eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Corticosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu® muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 3-32 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Corticosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Corticosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu® muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®).

Neutropenie

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

Linksventrikuläre Dysfunktion

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Vor Beginn der Enhertu®-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA[multigated acquisition]-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu® dauerhaft abzusetzen. Enhertu® muss bei Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 3-32 (entspricht Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®)).

Embryofetale Toxizität

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

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

Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

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

eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation von Enhertu®).

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

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob T-DXd in die Muttermilch ausgeschieden wird. Humanes Immunglobulin G geht in die Muttermilch über und das Potenzial für eine Resorption und schwerwiegende Nebenwirkungen beim Kind ist nicht bekannt. Daher dürfen Frauen während der

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

Fertilität

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

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

Enhertu® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patient*innen müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Enhertu® an Fatigue, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Enhertu®).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation von Enhertu®)

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B der Produktinformation von T-DXd entnommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Enhertu®).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für T-DXd wurde kein Annex des European Public Assessment Report (EPAR) gemäß Art 127a (Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) erstellt. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang II D der Produktinformation von T-DXd entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels sind zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich. Vor der Markteinführung von T-DXd in jedem Mitgliedstaat muss der MAH den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (Leitfaden für Ärzt*innen / medizinisches Fachpersonal, Therapiepass für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzt*innen / medizinisches Fachpersonal für Medikationsfehler bedingt durch Produktverwechselungen)

einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf folgendes ab:

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

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

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

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

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

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

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

- Warnhinweis für Ärzt*innen / medizinisches Fachpersonal wegen eines potenziellen Verwechslungsrisikos zwischen Enhertu® (T-DXd) und anderen Trastuzumab-haltigen Arzneimitteln und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla (Trastuzumab emtansin)
- Maßnahmen zur Risikominderung von Verschreibungsfehlern aufgrund von Ähnlichkeiten der Wirkstoffnamen und Maßnahmen zur Vermeidung von Fehlern während der Verschreibungsphase durch Ärzt*innen
- Vergleich des kommerziellen Erscheinungsbildes zwischen Enhertu® (T-DXd) und anderen Trastuzumab-haltigen Produkten und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla (Trastuzumab emtansin)
- Mögliche Strategien der Risikominderung zur Vermeidung von Fehlern in der Herstellungsphase durch Apotheker*innen
- Genaue Angaben zu Dosierung, Art der Verabreichung und Zubereitung sowie Anweisungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern während der Verabreichungsphase durch das Pflegepersonal

III) Therapiepass

Der Therapiepass enthält folgende Hauptelemente:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung (3).

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

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

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

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

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

Tabelle 3-33: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

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

Tabelle 3-34: Wichtige identifizierte Risiken – Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	In nicht klinischen Daten wurden dosisabhängige Veränderungen in der Lunge beobachtet (Abschnitt Teil II: Modul SII des RMP). ILD/Pneumonitis wurde in klinischen Studien mit T-DXd berichtet, einschließlich tödlicher Verläufe. Ein unabhängiges Adjudikationskomitee bewertete alle potenziellen Ereignisse von ILD.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Sechs Baseline-Faktoren von Interesse wurden identifiziert: Alter <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; in Japan vs. außerhalb Japans behandelte Patient*innen; Dosis >6,4 vs. ≤6,4 mg/kg; Ausgangssauerstoffsättigung <95 % vs. ≥95 %; mäßige/schwere Nierenfunktions-einschränkung zu Baseline vs. keine Nierenfunktions-einschränkung; Vorhandensein von Lungenkomorbiditäten (ja vs. nein; Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, frühere ILD/Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungenemphysem oder Strahlenpneumonitis); und Zeit seit Erstdiagnose von >4 Jahre vs. ≤4 Jahre.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Empfehlungen zur Überwachung von ILD/Pneumonitis und zur Erkennung früher Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Die Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung von ILD/Pneumonitis ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt. Hinweise zur Dosisanpassung für das Risikomanagement der ILD/Pneumonitis sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. Die Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und Patientenkarte
ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; RMP: Risikomanagement-Plan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán	

Tabelle 3-35: Wichtige identifizierte Risiken – Linksventrikuläre Dysfunktion

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Kardiotoxizität wurde bei Anti-HER2-Therapien, einschließlich der Monotherapie mit Trastuzumab, für die eine Warnung vor Kardiomyopathie besteht, beobachtet. In klinischen Studien mit T-DXd wurde in seltenen Fällen eine Verringerung der LVEF beobachtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Empfehlungen für die Überwachung der LVEF-Abnahme sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Hinweise zur Dosisanpassung für das Management des Risikos der LVEF-Abnahme sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán	

Tabelle 3-36: Wichtige potenzielle Risiken – Embryofetale Toxizität

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

Tabelle 3-37: Wichtige potenzielle Risiken – Medikationsfehler durch Produktverwechslung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Es wurde über Medikationsfehler zwischen Trastuzumab (d. h. Herceptin) und Trastuzumab emtansin (d. h. Kadcyla) berichtet. Die Möglichkeit von Medikationsfehlern aufgrund einer Verwechslung von T-DXd mit Trastuzumab und Trastuzumab emtansin, die für die Behandlung von Brustkrebs indiziert sind, wird in Betracht gezogen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Keine
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 4.6 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
T-DXd: Trastuzumab deruxtecan	

Tabelle 3-38: Fehlende Informationen – Anwendung bei Patient*innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	T-DXd wurde nicht bei Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Basierend auf einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse nimmt die Clearance des freigesetzten Wirkstoffs von T-DXd mit steigender Aspartat-Aminotransferase und steigendem Gesamtbilirubin ab.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.2 der Fachinformation Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 5.2 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
T-DXd: Trastuzumab deruxtecan	

Tabelle 3-39: Fehlende Informationen – Langzeitsicherheit

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der Produktinformation und dem RMP von T-DXd entnommen (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2025. 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf. Zugriff am 16.09.2025.
3. Daiichi Sankyo Europe GmbH. EU Risk Management Plan for Enhertu (Trastuzumab Deruxtecan/T-DXd). Version 9.0. Stand: 26.02.2025. 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 3-10 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 3-10 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 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Beobachtung und Betreuung	Enhertu® muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Vollständiger Blutstatus	Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu® und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Untersuchung der Herzfunktion	Vor Beginn der Enhertu®-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA [multigated acquisition] Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Herstellung einer Infusionslösung	Enhertu® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. (Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja
5	Überprüfung des Schwangerschafts- status	Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Enhertu®-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. (Seite 3, Abschnitt 4.6)	Ja
6	HER2-Status	Magenkrebs Patienten, die mit Trastuzumab deruxtecán gegen ein Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von ≥ 2 durch <i>In-situ</i> - Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem <i>In-vitro</i> - Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE- Kennzeichnung. Wenn kein IVD- Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
7	Prämedikation	Enhertu ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu® sollten die Patienten daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. (Seite 1f., 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)
8	ILD	Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). (Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja
5-HT: 5-Hydroxytryptamin (Serotonin); CE: Europäische Konformitätszeichen; FISH: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISH: In-Situ-Hybridisierung; IVD: In-Vitro-Diagnostik; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MUGA: Multigated acquisition; NK1: Neurokinin 1			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Angaben basieren auf der EBM-Version mit Stand vom 3. Quartal 2025 (2).

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2025. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025, erstellt am 21.07.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>. Zugriff am 20.08.2025.

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 3-11 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 Prüfstellung.

Tabelle 3-41: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend, da es sich bei Trastuzumab deruxtecán im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht um ein erstmalig in Verkehr gebrachtes Arzneimittel handelt.								
LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.