

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3 A**

*Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben*

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

Stand: 14.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	93
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Molekulare Brustkrebssubtypen (vereinfachte Klassifikation) .....	14
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (nach UICC) .....	18
Tabelle 3-3: Berechnung zu Schritt 1: Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der Brustkrebs-Sterbefälle .....	32
Tabelle 3-4: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-5: Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und Sterbefälle für Brustkrebs in den Jahren 2023 bis 2028 .....	37
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	39
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	61
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Prämedikation bei der Anwendung von Paclitaxel bzw. Trastuzumab-Deruxtecan .....	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	71
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	74
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen .....	81
Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen .....	88
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	88
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	94

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebses der Kommission Mamma der AGO e.V. ....	24
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022.....	28
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017-2018.....	28
Abbildung 3-4: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient/-innen im Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan.....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-3
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AI	Aromataseinhibitor
ALT	Alaninaminotransferase
AMNOG	Frühe Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartataminotransferase
BRCA1/2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA1/2)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CHO	Ovar des Chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)
CTx	Chemotherapie
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Rezeptor des Epidermalen Wachstumsfaktors (Epidermal Growth Factor Receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESR1	Östrogenrezeptor 1 (Estrogen Receptor 1)
ETx	Endokrine Therapie
EU	Europäische Union
GATA3	GATA-binding protein 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
gBRCA1/2	Keimbahnmutation in den BRCA1/2-Genen
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR-positiv/negativ/ Status	Hormonrezeptor-positiv/negativ/Status
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (International Classification of Diseases)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
K.z.H.Inf.-L	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
KG	Körpergewicht
Ki-67	Proliferationsmarker Kiel-Antigen 67
KOF	Körperoberfläche
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MBC	Metastasierter Brustkrebs (Metastatic Breast cancer)
MES	2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NAb	Neutralisierender Antikörper
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PEG	Polyethylenglykol
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PLD	PEG-liposomales Doxorubicin (PEG-Liposomal Doxorubicin)
PgR	Progesteronrezeptor

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SG	Sacituzumab govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor Node Metastasis)
TPC	Therapie nach Wahl des Arztes/der Ärztin (Treatment of Physician's Choice)
TP53	Tumorprotein 53
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan (SG) (Trodelvy®) lautet: „Trodelvy® ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben“ [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zieht die Gilead Sciences GmbH (im Folgenden Gilead genannt) entsprechend den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen eine Monotherapie unter Auswahl von **Capecitabin**, **Eribulin** oder **Vinorelbin** heran.

### 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).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 30. April 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-134, Niederschrift vom 31. August 2021) stattgefunden. Das damalige vorläufige Anwendungsgebiet, das dem Beratungsgespräch zugrunde lag, lautete: „Trodelvy® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien“. Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zVT als Monotherapie vergeben [2]:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

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

Nach der G-BA-Beratung am 30. April 2021 hat sich im Laufe der Zulassung die Formulierung des Anwendungsgebiets von SG geringfügig geändert. SG ist laut Fachinformation als Monotherapie zur Behandlung von mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben[1]. Gilead geht davon aus, dass die nachträglichen Anpassungen im Wortlaut keinen Einfluss auf das Anwendungsgebiet und damit die Vergabe der zVT haben. Hinsichtlich der Spezifizierung der Vortherapien ist ebenfalls nicht davon auszugehen, dass sich daraus Auswirkungen auf die zVT ergeben. Obwohl Metastasen unter Umständen operabel sein können, handelt es sich auch bei nicht resezierbaren (inoperablen) Tumoren hinsichtlich der Therapie um eine palliative Situation, bei der sich die systemische Therapie für die Patient/-innen nicht von der für metastasierte Erkrankungen unterscheidet [3].

Bei Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs ist der initiale, Leitlinien-basierte Therapiestandard die endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie – meist in Kombination mit einem Cyclin-abhängigen Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK)4/6-Inhibitor [3-6]. Im Rahmen der endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie entwickeln in der fortgeschrittenen Situation nahezu alle Patient/-innen Resistenzen, so dass nachfolgend auf eine systemische Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklinen und/oder Taxanen zurückgegriffen werden muss [5, 7, 8], insofern es die Patient/-innen nicht bereits in der neo-/adjuvanten Situation erhalten haben oder entsprechende Kontraindikationen bestehen. Paclitaxel und Capecitabin können entsprechend der Leitlinien bzw. Empfehlungen in der ersten Chemotherapielinie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab kombiniert werden. Das vorliegende Anwendungsgebiet von SG umfasst Patient/-innen, die bereits eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Bei diesen Patient/-innen kann eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie sowie eine mögliche Re-Therapie in der Regel nur bedingt eingesetzt werden. Für Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin kommen darüber hinaus nur Patient/-innen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs in Betracht, die bereits mit Anthrazyklin- und Taxan-basierter Chemotherapie behandelt wurden und diese versagt hat oder deren (erneuter) Einsatz nicht infrage kommt [9-11]. Es ist daher anzunehmen, dass der Anteil der Patient/-innen im Anwendungsgebiet, für den eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie noch infrage kommt, sehr gering ist.

Zusätzlich sieht die Gilead Sciences GmbH Trastuzumab-Deruxtecan als weitere zVT an. Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte basierend auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Seitdem wurde Trastuzumab-Deruxtecan zugelassen für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist [12]. Zudem wird Trastuzumab-Deruxtecan gemäß den aktuellen Leitlinien und den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. AGO zusätzlich zu den vom G-BA benannten zVT als weitere Therapieoption für Patient/-innen empfohlen, die einen HER2-low-Brustkrebs (IHC 1+ oder 2+/ISH negativ) haben und zuvor eine Chemotherapie in der metastasierten Therapie erhielten [3, 5, 6, 13]. In der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan bei vorbehandelten HER2-low Patient/-innen stellte der G-BA bereits den patientenrelevanten Nutzen der Therapie fest [14]. Trastuzumab-Deruxtecan entspricht somit den Kriterien des G-BA zur Festlegung der zVT und sollte als solche berücksichtigt werden.

Da der G-BA mehrere alternative Therapieoptionen als zweckmäßig erachtet und gemäß 5. Kapitel § 6, Absatz 4 der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) der Zusatznutzen nicht gegen alle zVT nachgewiesen werden muss, wenn mehrere als gleichermaßen zweckmäßig gesehen werden [15], werden für den Nachweis des Zusatznutzens **Capecitabin**, **Eribulin** und **Vinorelbin** herangezogen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben im Abschnitt 3.1 beruhen auf Unterlagen, die öffentlich zugänglich sind (VerfO des G-BA, die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT, Therapieleitlinien und Übersichtsartikel) und der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-134 Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen, vorbehandelten Mammakarzinoms. 2021.
3. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer Annals of Oncology. 2021;32(12):1475-95.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 23.05.2023]
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2023. 1D. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

- [online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2023/AGO\\_2023D\\_Gesamtdat.pdf](#). [Zugriff am: 23.05.2023]
6. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D, et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. v1.1 – May 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>. [Zugriff am: 18.07.2023]
  7. Lei JT, Anurag M, Haricharan S, Gou X, Ellis MJ. Endocrine therapy resistance: new insights. *Breast*. 2019;48 Suppl 1(Suppl 1):S26-s30.
  8. Hartkopf A.D., Grischke E.-M., Brucker S.Y. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care*. 2020;15:347–54.
  9. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
  10. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung (Eribulin). Stand: November 2022.
  11. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin Hexal® Filmtabletten 150/500 mg. Stand: Februar 2021.
  12. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Trastuzumab-Deruxtecan). Stand: Januar 2023.
  13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 4.2023. 2023.
  14. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6086/2023-07-20\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab\\_Deruxtecan\\_D-905.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6086/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905.pdf). [Zugriff am: 20.07.2023]
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 15. Dezember 2022. In Kraft getreten am 7. April 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO\\_2022-12-15\\_iK\\_2023-04-07.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]

## 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.*

#### Übersicht Brustkrebs

Brustkrebs bzw. das Mammakarzinom nach Internationaler Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (International Classification of Diseases, ICD-10) C50 ist mit 30% der Krebsneuerkrankungen nicht nur die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Frauen in Deutschland, sondern auch die häufigste Tumorerkrankung wenn man Frauen und Männer zusammen nimmt [1]. Männer erkranken mit ca. 1% aller Neuerkrankungen seltener an Brustkrebs. Mit 18.591 Todesfällen und einem Anteil von 17,7% an allen Krebssterbefällen in Deutschland ist Brustkrebs die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patient/-innen im metastasierenden Stadium ist mit nur noch 31% stark reduziert [1].

Das hier vorliegende Anwendungsgebiet von SG (Trodelvy®) umfasst eine Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. Aufgrund der niedrigen Fallzahl bei Männern beziehen sich die folgenden Angaben im Wesentlichen auf Frauen. Der Begriff „Brustkrebs“ wird im folgenden Textabschnitt bevorzugt verwendet. Die Bezeichnung „Mammakarzinom“ wird beim Zitieren der Fachinformation verwendet.

#### Brustkrebssubtypen – Definition des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung und lässt sich in vier unterschiedliche molekulare Brustkrebssubtypen einteilen, welche durch den betroffenen Zelltyp (Luminal oder Basal), den HR-Status (Östrogenrezeptor [Estrogen Receptor, ER] und Progesteronrezeptor [PgR]), den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER2)-Status sowie der Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 (Ki-67) in proliferierenden Zellen charakterisiert werden [2, 3].

In Tabelle 3-1 ist die vereinfachte Klassifikation der molekularen Brustkrebssubtypen dargestellt, bei der eine Unterscheidung der Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus erfolgt [4]. Die Bestimmung der Subtypen und des HER2- sowie des HR-Status sind wichtig für die Abschätzung der Prognose und Therapiewahl. Der HR-Status sowie der

HER2-Status werden durch Immunhistochemie (IHC) anhand von Stanzbiopsien der Patient/-innen bestimmt. Bei einem Anteil von mindestens 1% positiver Tumorzellkerne handelt es sich grundsätzlich um einen HR-positiven Status [4]. Die Intensität der IHC-Färbung beim Test auf HER2 wird mit einem Score von 0 bis 3+ bewertet und dem jeweiligen HER2-Status zugeordnet. Weist der Tumor einen Score von 0 oder 1+ auf, handelt es sich um einen HER2-negativen Status [5, 6]. Ein IHC-Ergebnis von 3+ wird dem HER2-positiven Subtypen zugeordnet. Kann durch IHC keine eindeutige Aussage über den HER2-Status getroffen werden (IHC 2+), wird die Methode der In-Situ-Hybridisierung (ISH) hinzugezogen. Ein Ergebnis von IHC 2+/ISH- wird schließlich ebenfalls dem HER2-negativen Subtypen zugewiesen. [7].

Bei 50-60% aller Brustkrebsfälle handelt es sich um den Subtyp Luminal A-like, der durch einen ER- und/oder PgR-positiven (HR-positiven) sowie HER2-negativen Status gekennzeichnet ist. Weitere 15-20% aller Brustkrebsfälle werden dem Subtypen Luminal B-like zugeordnet, der ebenfalls HR-positiv Tumoren umfasst, allerdings sowohl einen HER2-negativen als auch HER2-positiven Status aufweisen kann. Insgesamt sind etwa 70% der Brustkrebsfälle HR-positiv und HER2-negativ [8, 9]. Der HER2-positiv Subtyp hat ebenfalls einen Anteil von 15-20% an allen Brustkrebsfällen. Bei weiteren 8-37% der Fälle liegt sowohl ein HR-negativer als auch HER2-negativer Status vor, weshalb diese Tumoren als Triple-negativer Brustkrebs (Triple-Negative Breast Cancer, TNBC) bezeichnet werden [10].

Tabelle 3-1: Molekulare Brustkrebssubtypen (vereinfachte Klassifikation)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition
<b>Luminal A-like</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ER und/oder PgR-positiv</li> <li>HER2-negativ</li> <li>Ki-67 niedrig<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Luminal B-like</b>	HER2-negativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>ER und/oder PgR-positiv</li> <li>HER2-negativ</li> <li>Ki-67 hoch<sup>a</sup></li> </ul>
	HER2-positiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>ER und/oder PgR-positiv</li> <li>HER2 überexprimiert oder amplifiziert</li> <li>Ki-67 niedrig oder hoch<sup>a</sup></li> </ul>
<b>HER2-positiv</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ER und PgR-negativ</li> <li>HER2 überexprimiert oder amplifiziert</li> </ul>
<b>TNBC<sup>b</sup></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ER und PgR-negativ</li> <li>HER2-negativ</li> </ul>
<p>a: Allgemein gültige Cut-Off-Werte fehlen, da sie bislang nicht spezifiziert wurden. Als niedrig wird entweder von &lt;10% [4, 11] oder &lt;14% und als hoch von &gt;14% [12], &gt;25% [4] oder &gt;30% [11] gesprochen.</p> <p>b: Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht der TNBC dem Basal-ähnlichen Subtyp.</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Ki-67: Proliferationsmarker Ki-67; PgR: Progesteronrezeptor; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p> <p>Quellen: Modifiziert nach [4, 11]</p>		

## Ätiologie und Risikofaktoren beim Brustkrebs und dem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs

Brustkrebs wird durch intrinsische und extrinsische Faktoren verursacht. Zu den wichtigsten intrinsischen Faktoren für die Entstehung von Brustkrebs zählt das Alter. Ab einem Alter von 30 Jahren steigt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Das Geschlecht und eine erbliche Veranlagung sind weitere wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs. So erkranken vornehmlich Frauen an Brustkrebs, wohingegen Männer nur ca. 1% aller Neuerkrankungen ausmachen [1]. Zudem steigt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, wenn ein naher Verwandter bereits erkrankt ist. Dabei spielen unter anderem Mutationen in den Genen, wie z. B. BRCA1 und BRCA2 (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BReast CAncer 1/2), eine wichtige Rolle [1]. Hormonelle Veränderungen durch eine frühe erste Regelblutung ( $\leq 12$  Jahre [13]) und eine späte Menopause ( $\geq 55$  Jahre [13]) erhöhen ferner das Brustkrebsrisiko sowie ein dichtes Brustdrüsengewebe und bestimmte gutartige Brustveränderungen [1].

Extrinsische Faktoren, welche die Entstehung von Brustkrebs begünstigen, sind erworbene genetische Mutationen, die Einnahme einer Hormonersatztherapie, Einnahme von oralen Kontrazeptiva [13], Kinderlosigkeit [13], Übergewicht, Bewegungsmangel [1], Diethylstilbestrol-Exposition [13], Exposition gegenüber Bestrahlung der Brust [13], Rauchen und Alkoholkonsum [1]. Sport und lange Stillzeiten [1] sowie Schwangerschaften und Geburten im jungen Lebensalter [13] können dagegen das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, senken.

Bei 40% aller Patient/-innen mit einem metastasierten HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs liegt eine Mutation im PIK3CA-Gen vor. Diese Mutation führt zu erhöhtem Tumorwachstum und ist mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf sowie einer schlechteren Prognose verbunden [14]. Weitere Mutationen beim HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs, welche zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose führen [15], sind eine TP53-Mutation mit 21% und eine GATA3-Mutation mit 14% der Fälle [16]. Eine BRCA-Mutation liegt in ca. 5% der Fälle vor und ist z. B. für den Einsatz der so genannten Poly(Adenosindiphosphat[ADP]-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren relevant [17]. Die ESR1-Mutation entsteht in der Regel unter einer endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie mit einem Aromatasehemmer und ist mit einer endokrinen Resistenz assoziiert [18, 19].

## Symptomatik

In frühen Stadien einer Brustkrebserkrankung treten selten Symptome auf. Mit fortschreitender Erkrankung können folgende Symptome an der Brust auftreten: tastbare Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors, Orangenhaut (peau d'orange), Einziehung der Haut, Konturveränderungen, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille oder Rötung und Überwärmung beim so genannten inflammatorischen Brustkrebs (Ausbreitung von Tumorzellen in den Lymphspalten der Haut), tastbar vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder der Supraklavikularregion. Ein fortgeschrittenes Karzinom mit Ausbreitung auf die Brustwand (cancer en cuirasse) und Ulzerationen kommt eher selten vor.



Beim nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs können zudem Gewichtsabnahme, Leistungsminderung, Armschwellungen durch Lymphödeme bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen oder Knochenbrüche bei Skelettmetastasen, Husten oder Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Metastasierung bzw. Lymphangiosis der Lunge, Ikterus, Oberbauchschmerzen und Leberinsuffizienz bei Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen hinzukommen [11].

Die meisten Metastasen sind beim Brustkrebs viszerale Metastasen in Leber und Lunge, Knochen/Skelett und im zentralen Nervensystem (ZNS). Beim metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs werden die meisten Metastasen in den Knochen lokalisiert, gefolgt von viszeralen Metastasen in der Leber und Lunge, in Haut und Lymphknoten sowie im ZNS und Metastasen an multiplen Lokalisationen [20-22].

Patient/-innen in der Zielpopulation von SG mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und mehrfachen Vortherapien leiden nicht nur unter den Symptomen und den Nebenwirkungen der Vortherapien, sondern auch unter den durch Metastasen verursachten Symptomen, die zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen können. Vor allem in der Anwendung systemisch wirkender, zytotoxischer Chemotherapien treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf. Schwere Nebenwirkungen von Anthrazyklin-haltigen Chemotherapien beinhalten Alopezie, Nausea und Emesis, Stomatitis bzw. Mukositis, hämatologische und kardiologische Komplikationen [11]. Taxan-haltige Chemotherapien gehen u. a. mit Alopezie und Polyneuropathie, zum Teil mit chronischen Verläufen, als schwere Nebenwirkungen einher, welche die Mobilität und Lebensqualität der Patient/-innen deutlich einschränken können [11]. Platinderivate sind vor allem mit schweren hämatologischen Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) als auch Nephrotoxizität assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.2) [11].

### **Diagnose des Brustkrebses und des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses**

Im Frühstadium verursacht Brustkrebs in der Regel keine Schmerzen oder Beschwerden. Aus diesem Grund sind Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms besonders wichtig [1, 4]. Je früher der Brustkrebs diagnostiziert wird, umso besser ist die Prognose für die Patient/-innen. Im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung von Brustkrebs werden eine ärztliche Tastuntersuchung (ab dem 30. Lebensjahr) sowie Mammografie (empfohlen für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr) durchgeführt. Für Patient/-innen mit einem erhöhten Risiko durch eine BRCA1/2-Mutation oder Bestrahlung der Thoraxwand im Kindes- oder Jugendalter werden außerdem in regelmäßigen Abständen ab dem 25. Lebensjahr Ultraschall (halbjährlich) und Magnetresonanztomografie (MRT) (jährlich) empfohlen [11].

Zur weiteren Abklärung von auffälligen Befunden werden die folgenden ergänzenden Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren angewendet: abhängig vom Alter und der diagnostischen Unsicherheit eine Mammografie, Ultraschalluntersuchung der Brust und regionaler Lymphknoten, ggf. Kontrastmittel-MRT und bei auffälligen Befunden die

histologische Sicherung und histopathologische Analyse der Biopsie auf tumorbiologische Faktoren zur Bestimmung vom Stadium des Tumors, Differenzierungsgrad und Biomarkerstatus [4, 11]. Die endgültige Diagnose erfolgt auf der Grundlage von den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und bildgebender Verfahren, welche pathologisch bestätigt werden [23]. Im Folgenden erfolgt eine weitere Therapieplanung in der Regel im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz eines zertifizierten Brustkrebszentrums.

Wurde der Brustkrebs neu diagnostiziert, sollte bei fortgeschrittenen Tumoren oder Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko ein Staging der Lunge, der Leber und des Skeletts durchgeführt werden. Entsprechend der S3-Leitlinie Mammakarzinom wird ein Staging bei einem Tumorstadium ab T3 (5 cm), bei positiven Lymphknoten und generell bei Indikation zu einer Chemotherapie empfohlen. Bei Verdacht auf Metastasen, z. B. bei klinischen Symptomen, sollte immer ein Staging erfolgen [4]. Es werden Röntgenuntersuchungen, wie die Ganzkörpercomputertomografie und Skelettszintigrafien angewendet, welche die Basis für ein Ganzkörperstaging bilden [4, 24].

### ***Stadieneinteilung des Brustkrebses und des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses***

Die Klassifikation des Tumorstadiums beim Brustkrebs sowie des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs erfolgt wie andere solide Tumoren nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) basierend auf dem Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor Node Metastasis, TNM)-System nach der Größe des Primärtumors (T), dem Lymphknotenstatus (N) und dem Vorliegen von Fernmetastasen (M) (Tabelle 3-2) [25]. Der Brustkrebs wird in die Tumorstadien I bis IV eingeteilt abhängig von der T-, N- und M-Kategorie und der Krankheitsausbreitung. Nicht resezierbarer oder metastasierter Brustkrebs ist in der Regel nicht operabel, eine Kuration ist nicht möglich und es wird demnach palliativ behandelt. Nach der UICC-Klassifikation kann man den nicht resezierbaren oder metastasierten Brustkrebs in die Stadien IIIc und IV einteilen [4, 24]. Diese Stadien werden zusammen als fortgeschrittener Brustkrebs betrachtet.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (nach UICC)

Stadium	T (Primärtumor)	N <sup>a</sup> (Lymphknotenstatus)	M (Fernmetastasen)
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1 (inklusive T1mi)	N0	M0
<b>IB</b>	T0, T1 (inklusive T1mi)	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1 (inklusive T1mi)	N1 <sup>b</sup>	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0, T1 (inklusive T1mi), T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0-2	M0
<b>IIIC</b>	Alle T	N3	M0
<b>IV</b>	Alle T	Alle N	M1

a: T2, T3 und T4 Tumoren mit N1mi werden als N1 klassifiziert.  
b: T0 und T1 Tumoren mit N1mi werden als Stadium IB klassifiziert.

M: Vorliegen von Fernmetastasen; M0: Keine Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen; mi: Mikrometastasen; N: Lymphknotenstatus (Node); N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen; N1: Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II; N1mi: Mikrometastasen in den Lymphknoten; N2: Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen; N3: Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten der Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen der Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna; T: Primärtumor; Tis: (Duktales oder lobuläres) Carcinoma in situ; T0: Primärtumor kann nicht beurteilt werden; T1: Tumordurchmesser ≤2 cm; T1mi: Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser; T2: Tumordurchmesser >2-≤5 cm; T3: Tumordurchmesser >5cm; T4: Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Quellen: Modifiziert nach [4, 11, 25]

## Prognose

Die Prognose der Patient/-innen bei Brustkrebs wird maßgeblich durch das UICC-Stadium, dem molekularen Subtypen bzw. dem Vorliegen von spezifischen Prädiktoren und den verfügbaren Therapien bestimmt. Brustkrebs wird in ca. 90% der Fälle im frühen Stadium diagnostiziert [26]. Mit zunehmendem Stadium sinkt jedoch die Überlebenswahrscheinlichkeit. Im Zuge einer initialen endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie kommt es bei Patient/-innen mit einem frühen HR-positiven Brustkrebs in 30% der Fälle zur Entstehung eines Rezidivs oder einer Fernmetastasierung [27]. Spezifisch beim HR-positiven HER2-negativen Brustkrebs ist dies bei 20% der Patient/-innen der Fall [28, 29]. Beim Rezidiv kann es sich einerseits um ein kurativ behandelbares (operables) Lokalrezidiv der Brust bzw. Brustwand handeln. Andererseits kann ein lokal fortgeschrittenes Rezidiv (nicht operabel) oder ein Fernrezidiv in Form von Metastasen vorliegen, welches nur palliativ behandelt werden kann.

Im metastasierten Stadium wird die Prognose zudem von der Anzahl und der Lokalisation der Metastasen, dem Alter der Patient/-innen, Vorliegen von Komorbiditäten, der bisher erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall bestimmt [30]. Im Stadium IV sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu früheren Stadien besonders ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patient/-innen liegt nur noch bei 28,3% bis 31% [1, 31]. In diesem Stadium der Erkrankung beträgt das mediane Überleben nach Diagnose nur noch ca. zwei bis drei Jahre [24, 32-34]. Diese Daten stimmen mit der prospektiven Studie von Fietz et al. (2017) überein, welche Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine palliative Erstlinien-Therapie begonnen haben, eingeschlossen hat. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben bei 33,8 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 32,6% [35].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

SG wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Tumor befinden sich die Patient/-innen gemäß UICC-Klassifikation in den Stadien IIIc oder IV, für die keine kurativen lokale Therapien, wie z. B. Operation oder Strahlentherapie mehr möglich sind. Mit den zuvor eingesetzten endokrinen bzw. Endokrin-basierten und zusätzlichen systemischen Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung (siehe auch Abschnitt 3.2.2), sind die Patient/-innen stark vortherapiert und befinden sich mit einer Dritt- bzw. Viertlinien-Therapie im palliativen Erkrankungsstadium.

### **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.*

Der HR-positive, HER2-negative Brustkrebs hat einen Anteil von ca. 70% an allen Brustkrebsfällen [8, 9]. Hat der Tumor das nicht resezierbare oder metastasierte Stadium (Stadium IIIc und IV) erreicht oder wurde erst spät diagnostiziert, liegt eine schlechte Prognose vor, da trotz Fortschritten in der Therapie die Behandlungsoptionen bzw. deren Wirksamkeit nach wie vor sehr begrenzt sind. Das mediane Überleben nach Diagnose beträgt nur noch ca. zwei bis drei Jahre [24, 32-34]. In diesem Stadium der Erkrankung ist der Brustkrebs nicht mehr heilbar und kann nur noch mit palliativen Therapieoptionen behandelt werden [36]. Bei Patient/-innen in späten Therapielinien gelten vor allem die Krankheitskontrolle,

Symptomlinderung, Verbesserung der Lebensqualität, Stabilisierung des Gesundheitszustands, Schmerzlinderung sowie Reduktion der unerwünschten Ereignisse der Therapie zu den wichtigsten palliativen Behandlungszielen [4, 11, 24, 37-39]. Zudem spielt der Patientenwunsch eine klinisch bedeutsame Rolle. Für Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten HR-positiven HER2-negativen Brustkrebs, die mehrere Vortherapien erhalten haben, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an alternativen Therapieoptionen, da das Risiko für ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung mit einem kurzen Überleben besteht und nur eingeschränkte Behandlungsoptionen vorliegen. Gerade bei stark vortherapierten Patient/-innen bestehen zunehmend Ängste vor neuen oder stärkeren Nebenwirkungen, die ihre Lebensqualität weiter einschränken. Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation liegt demnach darin, die Ausbreitung der Metastasen und die Krankheitsprogression zu verzögern sowie Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden und somit den aus Sicht der Patient/-innen so wichtigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherzustellen. Dieser angestrebte Erhalt der Lebensqualität der Patient/-innen kann vor allem durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden, womit auch die psychische Belastung und die Ängste vor einem weiteren Krankheitsfortschritt hinausgezögert werden [40].

### **Initiale Therapiemöglichkeiten des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses**

In der frühen Situation haben die neuesten Entwicklungen zu höheren Überlebensraten der Patient/-innen geführt und die Rate an Metastasierungen gesenkt [41]. Wie oben dargestellt, erleiden dennoch zahlreiche Patient/-innen einen Rückfall.

In der nicht resezierbaren (inoperablen) oder metastasierten Situation gelten als Leitlinien-basierter Therapiestandard für Patient/-innen mit einem HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs gemäß den aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. sowie nationaler und internationaler Leitlinien als erste Therapielinie eine Kombinationstherapie aus endokriner bzw. Endokrin-basierter Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol) oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) [4, 24, 37, 42]. Bei prämenopausalen Frauen erfolgt die Kombination mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon zur Suppression der Ovarialfunktion.

Weitere Therapieoptionen stellen die mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)-Inhibitoren (z. B. Everolimus in Kombination mit Exemestan oder Fulvestrant), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren (z. B. Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant) bei Patient/-innen mit PIK3CA-Mutation oder die PARP-Inhibitoren (z. B. Olaparib, Talazoparib) bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation dar [4, 24, 37, 43].

In Bezug auf die endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapien in der fortgeschrittenen Situation kommt es nahezu bei allen Patient/-innen mit einem HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber der endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie, so dass eine alternative Folgetherapie notwendig wird [4, 11, 37, 44, 45]. Diese Resistenzen können primär nach einer initialen endokrinen bzw. Endokrin-basierten

Therapie oder sekundär im weiteren Verlauf der Therapie entstehen. Vor allem bei Patient/-innen, die unter einem CDK4/6-Inhibitor einen schnellen Progress erleiden, ist eine wirksame Folgetherapie – in der Regel eine Chemotherapie – notwendig, da die Prognose für diese Patient/-innen besonders ungünstig ist. Für diese schnell progredienten Patient/-innen besteht daher ein besonders hoher therapeutischer Bedarf mit gut wirksamen neuen Therapieoptionen. Die Therapieentscheidung der angestrebten Folgetherapien wird patientenindividuell auf der Grundlage der Verträglichkeit, der Art und Nebenwirkungen der Vortherapien, der vorhandenen Behandlungsoptionen sowie dem Alter und dem Vorliegen von Co-Morbiditäten getroffen [40, 46-48]. Der positive HR-Status, die Wirksamkeit der verfügbaren Medikamente und Leitlinienempfehlungen sind weitere Parameter, welche die individuelle Therapiewahl beeinflussen [49]. So fließen auch die Wünsche der Patient/-innen in die Entscheidung der nachfolgenden Therapien mit ein, v. a. bezüglich möglicher Nebenwirkungen (z. B. Neuropathie), die künftig vermieden werden sollen [40, 46-48].

### **Therapieoptionen in der metastasierten Erkrankung nach der endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie**

Bei Patient/-innen mit einem Progress, mehreren Vortherapien oder Resistenzen gegen endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapien und anderen initial eingesetzten Therapien, wird in der Regel eine systemische Chemotherapie als Monotherapie oder Kombinationstherapie angewendet [4, 24, 50]. Monotherapien sind besser verträglich, bei Patient/-innen mit geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum angezeigt und sind auch bei Versagen einer endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie wirksam [4]. Gemäß den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. wird bei Patient/-innen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs eine Chemotherapie als Monotherapie mit einem Anthrazyklin, wie Epirubicin, Doxorubicin oder polyethylenglykolisiertes (PEG)-liposomales Doxorubicin, oder mit einem Taxan, wie Paclitaxel, Docetaxel oder nab-Paclitaxel, empfohlen [37]. Für Patient/-innen mit einer nachgewiesenen BRCA1/2-Keimbahnmutation steht alternativ zur Chemotherapie ein PARP-Inhibitor (Olaparib, Talazoparib) zur Verfügung.

Auswertungen des deutschen OPAL-Registers Mammakarzinom ergaben, dass der Anteil an Chemotherapien in der Therapielandschaft der HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebspatient/-innen in den letzten Jahren stetig abnahm [49]. In der ersten palliativen Therapielinie wurde 2007-2012 noch bei 61,0% eine Chemotherapie eingesetzt, 2022 nur noch bei 6,7%. In der zweiten und dritten Therapielinie stellen Chemotherapien aber noch immer Standardtherapien dar (33,3% bzw. 78,6% in 2022). Dabei werden sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie am häufigsten Paclitaxel und Capecitabin ggf. in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt [49]. Taxan-haltige Chemotherapien zeigten ein verbessertes PFS und Gesamtüberleben, führten allerdings auch zu erhöhtem Risiko von Neuropathie im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen [4]. Voraussetzung für den Einsatz einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Chemotherapie ist allerdings, dass die Patient/-innen eine solche Therapie nicht bereits in früheren Therapielinien, inklusive einer neo-/adjuvanten Therapie, erhalten haben [4]. Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapien sind beim vorbehandelten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs allerdings mit einem kurzen progressionsfreien Überleben von nur 4-6 Monaten assoziiert [51, 52].

Bei einem therapeutisch ungünstigen Index mit erhöhtem Remissionsdruck, gekennzeichnet von stärkeren Beschwerden/Symptomen und einem raschen Wachstum bzw. einem aggressiven Tumorverhalten, kommt zu einer Chemotherapie die Hinzunahme einer zweiten zytotoxischen Substanz (Kombinationstherapie) oder des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab infrage [4]. Bevacizumab ist in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zugelassen [53]. Kombinationstherapien weisen gegenüber den sequentiell verabreichten Monochemotherapien mehr Toxizitäten und somit eine geringere Verträglichkeit auf, ohne einen klinisch bedeutsamen Vorteil in der Wirksamkeit zu erzielen [4, 11]. Als Polychemotherapie werden entsprechend den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. Kombinationen mit einem Anthrazyklin und Taxan eingesetzt. Nach adjuvanter Anthrazyklin-Behandlung kommen Capecitabin in Kombination mit Paclitaxel bzw. Docetaxel oder ein Taxan in Kombination mit Gemcitabin infrage. Zudem stellen die Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid oder PEG-liposomales Doxorubicin und Cyclophosphamid eine Option dar [37]. Bei Patient/-innen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs nach einer Anthrazyklin-haltigen neo-/adjuvanten Chemotherapie ist Gemcitabin nur in Kombination mit Paclitaxel in Deutschland zugelassen [54].

#### ***Therapieoptionen in der metastasierten Erkrankung nach Anthrazyklin-Vorbehandlung***

Nach einer Anthrazyklin-haltigen Vortherapie in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation als auch ggf. in der metastasierten Situation kann die Re-Induktion eines Anthrazyklins erwogen werden. Die Kommission Mamma der AGO e.V. empfiehlt eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapie aus Paclitaxel, Docetaxel oder nab-Paclitaxel, PEG-liposomales Doxorubicin (unabhängig vom Einsatz von Anthrazyklinen in der adjuvanten oder Erstlinien-Therapie) oder eine Kombinationstherapie aus Docetaxel und PEG-liposomales Doxorubicin [37]. Hierbei sind allerdings Kumulativdosen, Herzfunktion (Kardiotoxizität) als auch das Nebenwirkungsspektrum der Anthrazykline zu beachten.

Für Patient/-innen mit vorheriger Anthrazyklin- und Taxan-basierter Chemotherapie, welche auf diese nicht mehr ansprechen bzw. bei denen eine Kontraindikation besteht, stehen größtenteils nur noch die vom G-BA benannten Vergleichstherapien Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapien zur Verfügung [37, 55-57].

Capecitabin ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Vortherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist [56]. Capecitabin kann in der ersten Therapielinie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab kombiniert werden. Zu den häufigsten und/oder schweren Nebenwirkungen gehören Alopezie, gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und insbesondere Diarrhoe, das Hand-Fuß-Syndrom und kardiotoxische Symptome wie z. B. Angina pectoris, Vorhofflimmern und Arrhythmie [56]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Capecitabin oftmals in früheren Linien eingesetzt wird [49] und derzeit keine Daten für eine Re-Induktion von Capecitabin zur Verfügung stehen.

Eribulin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Patient/-innen sollten eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Vortherapie entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation erhalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet bzw. kontraindiziert [57]. Als häufige Nebenwirkungen werden Alopezie, Störungen des Blutsystems in Form von Anämie und Knochenmarksdepression, die sich als Neutropenie manifestiert, und Leukopenie, periphere Neuropathie sowie gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation berichtet [57]. In seinem Beschluss vom 22. Januar 2015 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Eribulin als Monotherapie für Patient/-innen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC) unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin ermittelt. Der Zusatznutzen konnte jedoch für Patient/-innen, bei denen für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung kein Ansprechen mehr vorliegt, nicht belegt werden [58, 59].

Vinorelbin ist angezeigt als Monotherapie bei Patient/-innen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium IV), bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Vortherapie versagt hat oder nicht geeignet ist [60]. Häufige Nebenwirkungen sind Alopezie, Störungen des Blutsystems in Form von Anämie und Knochenmarksdepression mit Neutropenie, neurologische Störungen wie ein Verlust der tiefen Sehnenreflexe und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation [60].

### ***Weitere Therapieoptionen in der metastasierten Erkrankung***

Im Rahmen der Phase 1/2 Basket-Studie (NCT01631552) konnte schon 2020 ein Hinweis für die Wirksamkeit von Sacituzumab govitecan (SG) bei Patient/-innen mit einem HR-positiven HER2-negativen Brustkrebs gezeigt werden [61]. Auf der Basis neuer Erkenntnisse bezüglich der Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere den positiven Analysen zur Studie TROPiCS-02 [62], hat die Kommission Mamma der AGO e.V. ihre Empfehlungen aktualisiert und SG bereits vor der Zulassung für Patient/-innen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs nach zwei Vorbehandlungen, darunter eine mit einem Anthrazyklin und Taxan, empfohlen [37]. Aufgrund des zum Zeitpunkt der Erstellung der aktuellen AGO-Empfehlungen noch unbekanntem Labels für SG, hat die Kommission Mamma der AGO e.V. im Therapiealgorithmus Trastuzumab-Deruxtecan und SG abhängig von den im Label vorgesehenen Vorbehandlungen zurzeit noch gleichgesetzt (Abbildung 3-1). Trastuzumab-Deruxtecan wird im Vergleich zu SG nach einer Vorbehandlung und als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, angewendet [63].



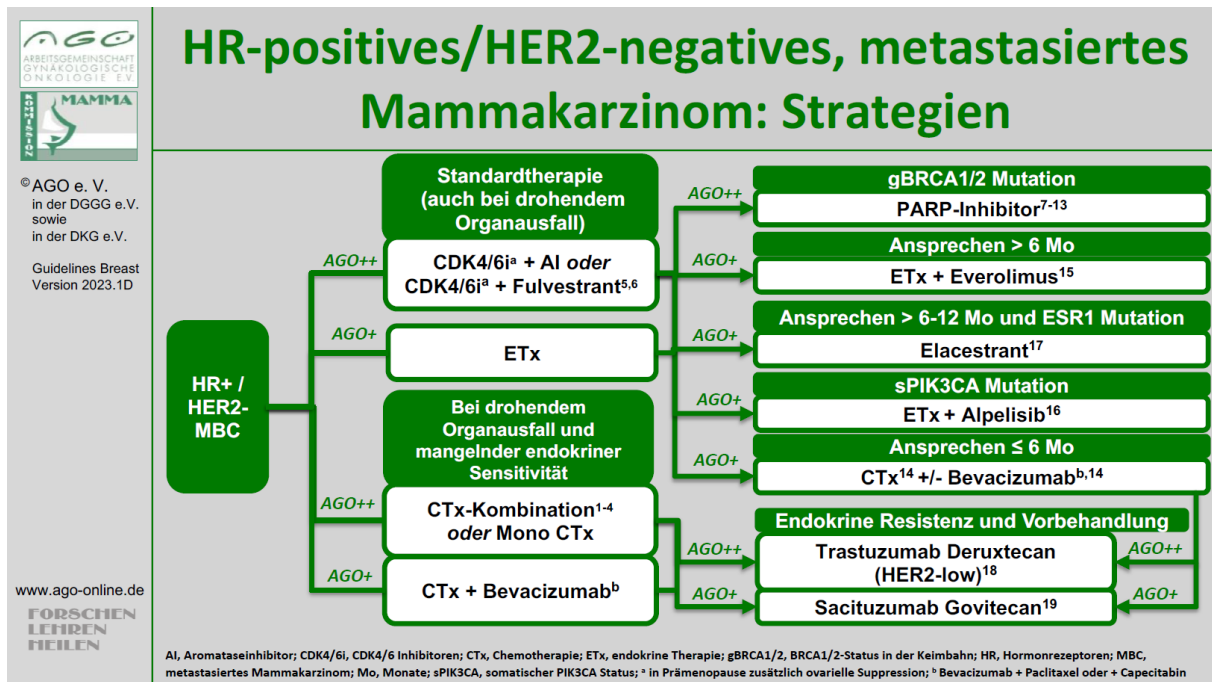


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebses der Kommission Mamma der AGO e.V.

AI: Aromataseinhibitor; AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.; BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitätsgen (Breast CAncer) 1/2; CDK4/6: Cyclin-abhängige Kinase 4/6; CTx: Chemotherapie; ESR1: Östrogenrezeptor 1; ETx: Endokrine Therapie; gBRCA1/2: Keimbahnmutation in den BRCA1/2-Genen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; MBC: Metastasierter Brustkrebs; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; sPIK3CA: Somatische PIK3CA-Mutation

Quelle: [37]

Bei der Drittlinien-Therapie wurde in den letzten Jahren am häufigsten eine Anthrazyklinhaltige Behandlung als Re-Challenge eingesetzt, gefolgt von Capecitabin, Fulvestrant, Bevacizumab, Eribulin, Paclitaxel und Vinorelbin [49]. Auch für Patient/-innen in der dritten palliativen Therapielinie mit vorheriger Anthrazyklin- und Taxan-basierter Chemotherapie, bei denen für eine erneute derartige Therapie kein Ansprechen mehr vorliegt, werden weitestgehend nur noch die vom G-BA benannten Therapien Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin empfohlen [37, 55-57]. Der Bedarf nach neuen Therapien ist im vorliegenden Anwendungsgebiet weiterhin sehr hoch, da für die Patient/-innen nur noch wenige wirksame Therapien zur Verfügung stehen und diese patientenindividuell unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorbehandlung eingesetzt werden können. Des Weiteren weisen diese Therapien eine begrenzte Wirksamkeit und starke Nebenwirkungen auf, welche die Lebensqualität der Patient/-innen verringern [40, 46-48].

Der Einsatz einer systemischen Chemotherapie ist mit vielen unspezifischen Toxizitäten, schweren und teilweise irreversiblen Nebenwirkungen (z. B. Polyneuropathie) sowie der Schädigung von gesunden Zellen und Geweben verbunden [64]. Dies kann bei den Patient/-innen zu Einschränkungen ihrer Organfunktionen, Knochenmarksuppressionen und hämatologischen Störungen sowie Infektanfälligkeit führen [37, 65-67]. Platinderivate können zudem bei den Patient/-innen hämatologische Nebenwirkungen wie Neutropenie,

Thrombozytopenie und Anämie hervorrufen [11]. Im Rahmen einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie kann es ebenfalls zu schweren Nebenwirkungen wie Alopezie, Nausea und Emesis, Mukositis bzw. Stomatitis sowie hämatologischen und kardiologischen Komplikationen kommen [11]. Auch eine Taxan-haltige Chemotherapie kann bei den Patient/-innen Alopezie und Polyneuropathie mit teilweise chronischen Verläufen hervorrufen.

Alle genannten Therapien, darunter die Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapien als auch die Platin-haltigen Chemotherapien sowie Monotherapien aus Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin, können zu schweren Nebenwirkungen führen, welche die bereits von den Nebenwirkungen der Vortherapien geschwächten Patient/-innen noch mehr belasten und ihre Lebensqualität vermindern [56, 57, 60]. Die Patient/-innen sind in ihrem alltäglichen Leben stark eingeschränkt und können normale Aufgaben nicht mehr ausführen. Daraus ergibt sich für die Patient/-innen ein hoher Bedarf nach einer Therapie, die ihre Lebensqualität bei einem vertretbaren Nebenwirkungsprofil erhält.

### **Therapeutischer Bedarf**

Der nicht resezierbare bzw. metastasierte HR-positive, HER2-negative Brustkrebs ist unheilbar und nur 24% der Patient/-innen überleben mehr als fünf Jahre [36]. Das mediane progressionsfreie Überleben beläuft sich bei diesen Patient/-innen auf nur noch ca. 4-5 Monate [36]. Das Gesamtüberleben beträgt in Abhängigkeit vom Ort der Metastasierung nur noch 28-54 Monate [68]. Erwachsene Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei metastasierter Erkrankung erhalten haben, weisen eine schlechte Prognose auf und befinden sich im Endstadium der Erkrankung. Die Patient/-innen sind stark vortherapiert und durch die vielen Nebenwirkungen der Therapien zusätzlich zu den Symptomen der Krankheit und der Metastasen physisch und psychisch geschwächt, welches ihre Lebensqualität und Lebenserwartung stark vermindert. Diese Patient/-innen haben die meisten wirksamen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet bereits als Erstlinien- oder Zweitlinien-Therapie erhalten. In Bezug auf die weiteren Therapien müssen die Vorteile gegen die Nebenwirkungen sowie der Einfluss auf die Lebensqualität abgewogen werden. Zudem ist der Patientenwunsch mit einzubinden. Daher ist davon auszugehen, dass nicht mehr alle Patient/-innen eine weitere belastende Therapie beginnen möchten, die ihre bereits verminderte Lebensqualität noch weiter herabsetzt. Auch ist es für die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt schwierig, den stark vortherapierten Patient/-innen, die für viele der Therapien nicht mehr infrage kommen, eine weitere Therapie zuzumuten. Trotz des starken Willens der Patient/-innen könnte eine weitere systemische Therapie die Lebensqualität und die ohnehin kurze verbleibende Lebenszeit noch weiter vermindern [40, 46-48]. Hinzu kommt, dass viele dieser Patient/-innen zahlreiche Therapieresistenzen aufweisen und somit nur noch sehr wenige Therapien zur Verfügung stehen.

Es besteht somit ein hoher Bedarf nach neuen Therapieoptionen mit besseren Antitumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen, welche die Lebensqualität der Patient/-innen erhalten. Der erhebliche therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich auch darin, dass vor dem Hintergrund der Effektivität und der

Daten zur Lebensqualität SG bereits vor der Zulassung in die aktualisierten Behandlungsempfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. für Patient/-innen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs aufgenommen wurde [37]. Die aktuelle National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie empfiehlt SG sogar für die Zweitlinien-Therapie bei Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs [69]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht in der Pressemitteilung vom 01. März 2022 einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SG gegenüber TPC bei Patient/-innen mit einem TNBC. Patient/-innen unter einer Therapie mit SG zeigen ein verlängertes Gesamtüberleben und weniger Nebenwirkungen. Gemäß IQWiG überwiegen die positiven Effekte bei der Symptomatik und die Vorteile bei Schmerzen und Atemwegserkrankungen [70]. Der G-BA sieht für SG bei TNBC-Patient/-innen vor allem die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verbesserung der Lebensqualität und die geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu bisherigen Chemotherapien als Alleinstellungsmerkmal, vor allem vor dem Hintergrund der späten Therapielinie [71]. Die Phase 1/2 Basket-Studie lieferte weitere vielversprechende Daten für die Wirksamkeit von SG bei Patient/-innen mit einem metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs bei einem bekannten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil [61].

SG bietet als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC) durch seine zielgerichtete Wirkung Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei systemische Vortherapien erhalten haben, und bei denen die therapeutischen Möglichkeiten weitgehend eingeschränkt sind, eine effektive Therapieoption. Dies konnte im Rahmen der Phase 3-Studie TROPiCS-02 (NCT03901339) eindeutig gezeigt werden. Die Studie TROPiCS-02 umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben. In dieser Studie wird die Wirksamkeit von SG mit einer Therapie nach Wahl des Arztes bzw. der Ärztin (TPC) bestehend aus Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin oder Gemcitabin verglichen. SG zeigte in der Intention-to-treat (ITT)-Population eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens bei einer im Vergleich zu TPC verbesserten Lebensqualität (siehe Modul 4A).

Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs haben eine ungünstige Prognose, ein vermindertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie eine durch Tumorsymptomatik und/oder Vortherapien reduzierte Lebensqualität. Durch die vielen Vortherapien sind ihre Therapieoptionen bereits limitiert und die wenigen verfügbaren Therapien im Anwendungsgebiet weisen eine begrenzte Wirksamkeit und starke Nebenwirkungen auf. SG bietet diesen Patient/-innen eine zielgerichtete Behandlungsalternative, um den hohen therapeutischen Bedarf zu decken.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Der Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland und stellt mit einem Anteil von 17,7% an allen Krebssterbefällen noch immer die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen dar [1]. Nach den Auswertungen des zweijährlichen Berichts „Krebs in Deutschland“ der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sind im Jahr 2018 18.591 Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose verstorben. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, jede dritte Krebserkrankung (30,0%) ist in der Brustdrüse lokalisiert. Dagegen erhalten Männer nur äußerst selten die Diagnose Brustkrebs, der Anteil an allen Neuerkrankungen macht nur etwa 1% aus. Das aktuelle mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren bei Frauen und bei 72 Jahren bei Männern [1].

Für das Jahr 2022 prognostizierte das RKI ca. 66.800 neuerkrankte Frauen und 770 Männer für Deutschland [1]. Bei der Entwicklung der Neuerkrankungen geht der Bericht „Krebs in Deutschland“ – nach einem deutlichen Anstieg zu Beginn der Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 und einem anschließenden langsamen Rückgang – mittlerweile von einer weiter sinkenden Zahl an absoluten Neuerkrankungen von 2019-2021 aus (siehe Abbildung 3-2).

Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022

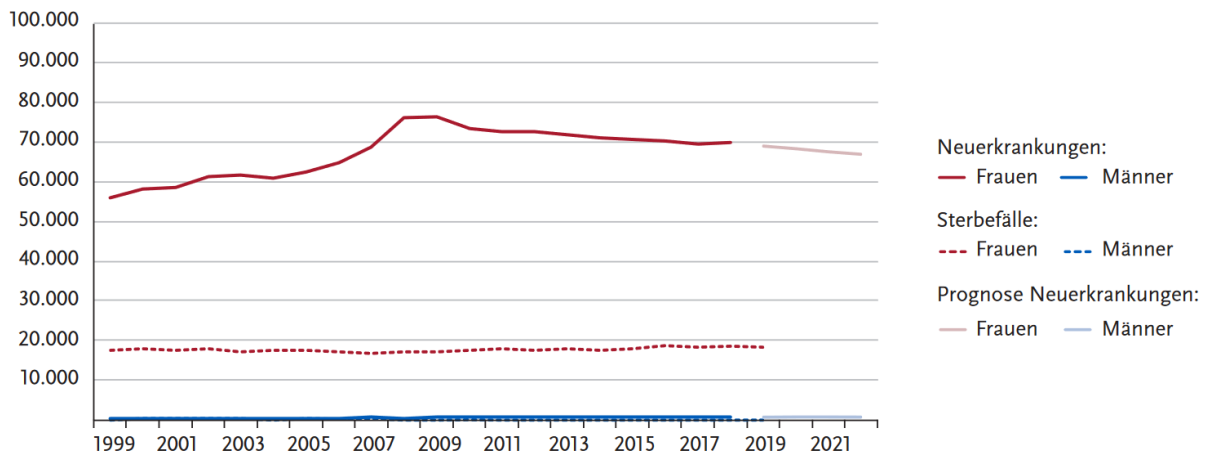


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022

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

Quelle: [1]

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt für Frauen ab dem 3. bis 4. Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter deutlich an, die höchsten Erkrankungsraten liegen zwischen 80-84 Jahren vor (siehe Abbildung 3-3).

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017–2018 je 100.000

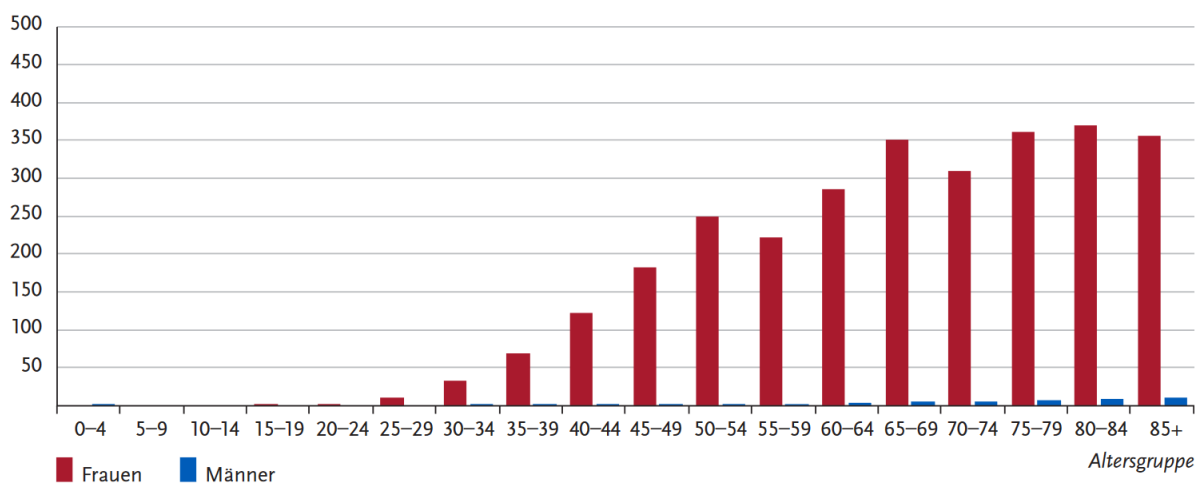


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017-2018

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

Quelle: [1]

Mit der Einführung des Mammografie-Screenings für Frauen ab 50 Jahren zwischen 2005 und 2009 hatten sich die jährlichen Neuerkrankungen zunächst erhöht [1]. Seit 2009 sinkt die Inzidenz zwar leicht, jedoch erhält trotz dieses Screenings noch immer eine relativ hohe Anzahl an Patient/-innen ihre Erstdiagnose in den fortgeschrittenen Stadien. So befinden sich ca. 11% der Brustkrebspatient/-innen bei Diagnose bereits in UICC-Stadium III und bei 7% ist die Erkrankung primär metastasiert (UICC-Stadium IV).

### **Anwendungsgebiet von SG**

Das Anwendungsgebiet von SG umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Da der Tumor nicht resezierbar oder metastasiert ist, befinden sich die Patient/-innen in einer Behandlungssituation ohne kurative Zielsetzung, d. h. eine Heilung ist grundsätzlich nicht mehr möglich, und somit in der palliativen Situation in den Stadien III C und IV. Während Tumoren der UICC-Stadien IV definitiv nicht heilbar sind, besteht auch bei dem überwiegenden Teil der Tumoren im UICC-Stadium III C keine kurative Zielsetzung. Der Anteil an Tumoren im Stadium III C wird jedoch nur in einem sehr geringen Teil der deutschen Landeskrebsregister spezifisch ausgewiesen. Das klinische Krebsregister Sachsen und das hessische Krebsregister geben dabei einen Anteil von 1,4%-1,75% an [72, 73].

Darüber hinaus müssen die Patient/-innen im Anwendungsgebiet mindestens eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und zwei weitere systemische Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Aufgrund der Vortherapien als auch dem Fortschreiten der Tumorerkrankung befinden sich die Patient/-innen in einem reduzierten Allgemeinzustand und durch multiple Resistenzen reduziert sich die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens der Folgetherapien relevant.

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung**

Für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im Anwendungsgebiet von SG liegen keine vollständigen und flächendeckenden Informationen aus den Krebsregistern vor. Beispielsweise werden der HR-Status sowie der HER2-Status von den einzelnen Landesregistern nicht bzw. in der metastasierten Situation nicht vollständig erfasst. Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich die Rezeptoren im Verlauf der Erkrankung ändern können [37]. Dieses wird durch Biopsien der Metastasen überprüft, allerdings oftmals nicht in den Tumorregistern erfasst [37].

Für den Anteil der Patient/-innen nach UICC-Stadium liegen für fast alle Landesregister nur übergeordnete Auswertungen vor, eine detaillierte Einteilung nach UICC-Stadium IIIA/B/C ist somit nur für einen geringen Teil möglich. Für die Herleitung der Anzahl der Patient/-innen in der Zielpopulation von SG werden daher weitere Quellen herangezogen, die insbesondere für den HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs spezifische Information enthalten.

Die Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer nicht-kurativen Therapiesituation mit einer äußerst schlechten Prognose, die zudem schon vielfach

vorthera­piert sind. Es kann nahezu immer von einem letalen Verlauf der Erkrankung ausgegangen werden. Für die Herleitung der Patientenzahlen bietet sich daher ein mortalitätsbasierter Ansatz an. Bei diesem Ansatz wird angenommen, dass Patient/-innen, die an einer Brustkrebserkrankung versterben, sich zuvor in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung befanden. Dieser Ansatz wurde bereits bei der Herleitung der Patientenzahlen in anderen AMNOG-Verfahren zum fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gewählt, u. a. SG beim TNBC 2021 [74-77].

Der mortalitätsbasierte Ansatz bietet den Vorteil, dass Unsicherheiten bei der Herleitung der Anzahl der Patient/-innen, die sich in einem entsprechenden Krankheitsstadium befinden, minimiert werden können. Eine Herleitung auf Basis der Prävalenz und Inzidenz ist in diesem Schritt äußerst komplex, insbesondere hinsichtlich der Berücksichtigung eines Progresses der Patient/-innen aus den früheren Stadien. In anderen Verfahren zum fortgeschrittenen Brustkrebs wurde die Herleitung der Patientenzahlen vor allem in diesen Punkten regelmäßig bemängelt [78-81]. Beim mortalitätsbasierten Ansatz können hingegen valide und aktuelle Daten zu den Brustkrebs-Sterbefällen der Landesregister herangezogen werden, die eine Annäherung an die Anzahl der Patient/-innen ermöglicht, die sich zuvor in einem Stadium befanden, in dem der Tumor nicht resezierbar und/oder metastasiert war.

Auf Grundlage der Brustkrebs-Sterbefälle wird die Zielpopulation nach Rezeptor- und HER2-Status sowie der Vorbehandlung mit mindestens einer endokrinen bzw. Endokrin-basierter Therapie sowie zwei weiteren systemischen Therapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung weiter eingegrenzt. Eine schematische Darstellung der Herleitung der Patientenzahlen ist in Abbildung 3-4 gegeben.

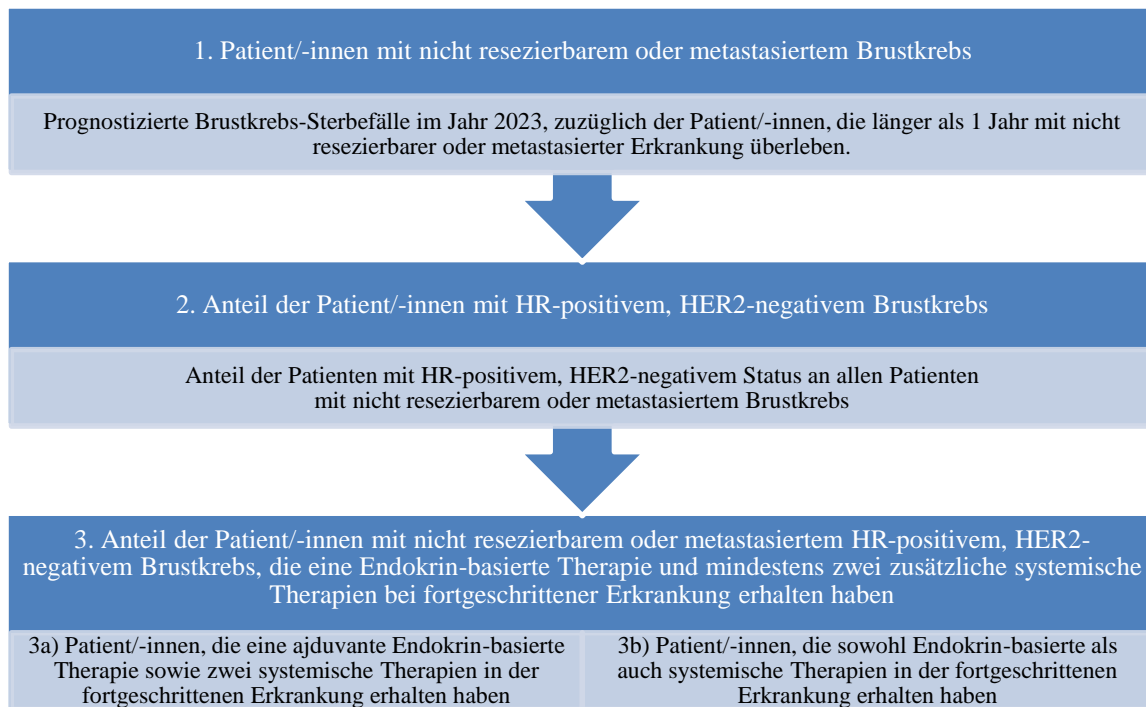


Abbildung 3-4: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patient/-innen im Anwendungsgebiet von Sacituzumab govitecan

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv  
Quelle: Eigene Darstellung

### **Schritt 1: Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs**

Das Anwendungsgebiet von SG umfasst Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Patient/-innen befinden sich in einer nicht-kurativen (palliativen) Behandlungssituation. Unter der Annahme, dass Patient/-innen, die mit Brustkrebs versterben, zuvor in einem Stadium der Erkrankung, indem der Tumor nicht resezierbar oder metastasiert war, behandelt wurden, kann somit die Zahl der Brustkrebs-Sterbefälle als Annäherung an die Anzahl der Patient/-innen in der entsprechenden Therapiesituation herangezogen werden.

Die aktuellsten Zahlen zu den Sterbefällen liegen für das Jahr 2020 vor. Demnach sind 18.425 Frauen und 166 Männer mit der Diagnose Brustkrebs verstorben [82]. Für die Berechnung der Brustkrebs-Sterbefälle im Jahr 2023 erfolgt die Fortschreibung der Anzahl der Sterbefälle unter der Annahme einer konstant bleibenden Sterberate aus dem Jahr 2020. Dazu wird die mittels ZfKD-Daten ermittelte rohe Sterberate von 43,7 pro 100.000 für Frauen und 0,4 pro 100.000 für Männer von 2020 auf die vom Statistischen Bundesamt vorausberechnete weibliche und männliche Bevölkerung von 2023 (Bevölkerungsvorausberechnung G2L2W2) übertragen [83]. Daraus ergibt sich eine Prognose von 18.664 Sterbefällen im Jahr 2023.

Zusätzlich müssen die Patient/-innen berücksichtigt werden, die mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Tumor länger als ein Jahr überleben. Die Anzahl dieser Patient/-innen wird über die prognostizierten Brustkrebs-Sterbefälle des Folgejahres berechnet und dem Anteil der Patient/-innen, die im zweiten Jahr nach Metastasierung der Erkrankung, versterben. Hierzu



werden die aktuellsten Daten der untersuchten Jahre 2012-2020 der speziellen Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) zum Überleben bei Patient/-innen mit Metastasen herangezogen. Demnach sind ein Jahr nach Metastasierung noch 61,6% (Patient/-innen ohne Metastase bei Erstdiagnose, M0) bis 73,5% (Patient/-innen mit Metastase bei Erstdiagnose, M1/de-novo metastasierte Tumoren) der Patient/-innen mit Brustkrebs am Leben. Zwei Jahre nach Metastasierung sind es noch 40,9% (M0) bis 58,5% (M1) [34]. Somit kann angenommen werden, dass bei 15,0-20,7% der Patient/-innen, die 2024 versterben, bereits im Jahr zuvor eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung vorlag. Dieses Vorgehen wird ebenfalls angewendet, um Patient/-innen zu berücksichtigen, die erst im dritten Jahr nach Progress mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Tumor versterben. Nach TRM sind zwei Jahre nach dem Zeitpunkt der Metastasierung noch 40,9% (M0) bis 58,5% (M1) der Patient/-innen am Leben. Nach drei Jahren sind es noch 28,9% und 44,0%. Somit trat bei 12,0-14,5% der Patient/-innen, die 2025 versterben, bereits 2023 eine Metastasierung auf. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nur Patient/-innen, die mindestens eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und zwei weitere systemische Therapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und damit Patient/-innen, die eine nochmals schlechtere Prognose aufweisen. Aus diesen Gründen kann die weitere Projektion auf die Sterbefälle ab dem Jahr 2026 vernachlässigt werden.

Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht zur Berechnung von Schritt 1 der Herleitung der Patientenzahlen. Für die weitere Ableitung der Zielpopulation wird von 23.703-25.234 Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs ausgegangen.

Tabelle 3-3: Berechnung zu Schritt 1: Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der Brustkrebs-Sterbefälle

Schritt		Anteile (%)		Anzahl Patient/-innen	
		minimal	maximal	minimal	maximal
<b>Prognostizierte Brustkrebs-Sterbefälle im Jahr 2023</b>					
1a	Brustkrebs-Sterbefälle 2023 <sup>a</sup>			18.664	
<b>Patient/-innen, die sich im Jahr 2023 zwar in einer nicht-kurativen Behandlungssituation befinden, in dieser aber länger als 1 Jahr überleben</b>					
1b	Brustkrebs-Sterbefälle 2024 <sup>a</sup>			18.667	
	... die bereits 2023 eine metastasierte Erkrankung entwickelt haben.	15,0%	20,7%	2.800	3.864
1c	Brustkrebs-Sterbefälle 2025 <sup>a</sup>			18.662	
	... die bereits 2023 eine metastasierte Erkrankung entwickelt haben.	12,0%	14,5%	2.239	2.706
<b>1</b>	<b>Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs</b>			<b>23.703</b>	<b>25.234</b>
Die Berechnung der Patientenzahlen erfolgte mit gerundeten Werten.					
a: Eigene Berechnung unter Annahme einer konstanten Sterberate nach dem Jahr 2020					
Quellen: [34, 82, 83]					

**Schritt 2: Anteil der Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs**

Das Anwendungsgebiet von SG ist auf Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs beschränkt. Zur Ermittlung des Anteils der Patient/-innen mit diesem Brustkrebs-Subtypen an allen Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs werden Auswertung des TRM, des deutschen Forschungsnetzwerks „Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting“ (PRAEGNANT)-Registers und eine prospektive, multizentrische deutsche Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) herangezogen.

Eine Analyse des TRM zum Gesamtüberleben nach Subtyp umfasst Krebsregisterdaten von 8.228 Patient/-innen mit invasivem Brustkrebs der Diagnosejahre 2000-2014. Der Anteil der Patient/-innen mit den Subtypen Luminal A-like sowie Luminal B-like (HER2-negativ) liegt demnach bei 62,35% [12]. Zusätzlich wird die spezielle Auswertung zum Überleben ab Metastasierung des TRM mit Datenstand 2021 herangezogen. Aus den publizierten Zahlen lässt sich berechnen, dass 5.814 von 8.465 Patient/-innen (68,7%) mit fortgeschrittenem Brustkrebs einen HR-positiven/HER2-negativen Tumor hatten. Der Anteil lag bei Patient/-innen mit initialem Stadium M0 und späterer Metastasierung bei 67,7% (3.446/5.092) und bei Erstdiagnose im Stadium M1 bei 70,2% (2.368/3.373) [34].

Als weitere Quelle zur Bestimmung des Anteils der Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs wird eine Analyse des deutschen akademischen PRAEGNANT-Registers herangezogen. In den Baseline-Charakteristika der dargestellten Auswertung wird für 1.401 Patientinnen der molekulare Subtyp angegeben. Demnach lag bei 958 Patientinnen (68,4%) ein HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs vor [84].

In der Publikation zum TMK von Fietz et al. (2017) wurden zwischen 2007 und 2015 insgesamt 4.507 Patientinnen eingeschlossen. Die Studie umfasst auch 1.395 Patientinnen mit dokumentiertem HR- und HER2-Status. Von diesen hatten 754 (54,1%) einen HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs [35].

Für die weiteren Berechnungen der Zielpopulation wird eine Spanne von 54,1-68,7% an Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs angenommen. Daraus ergeben sich 12.823-17.336 Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs.

**Schritt 3: Anteil der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben**

Die Anwendung von SG ist nur für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs angezeigt, die zuvor eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Die Patient/-innen müssen somit bereits eine neo-/adjuvante endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und zwei zusätzliche systemische

Therapielinien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Weiterhin zählen zur Zielpopulation auch solche Patient/-innen, die sowohl die endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie als auch nachfolgende systemische Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten. Unter der Annahme, dass zu den systemischen Therapien auch eine weitere endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie nach Auftreten eines Progresses zählen, befinden sich die Patient/-innen somit entweder in der palliativen Dritt- oder Viertlinie der fortgeschrittenen Erkrankung.

Zur Ermittlung des Anteils der Patient/-innen mit entsprechender Vortherapie wird die deutsche Kohortenstudie des TMK herangezogen, die explizit die Behandlungsverläufe von Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs untersuchte und 754 (54,1%) Patient/-innen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs umfasste [35].

Für die Berechnung der Zielpopulation des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats SG wird der Anteil der Patient/-innen berücksichtigt, die in der Dritt- bzw. Viertlinie eine Chemotherapie erhalten könnten. In der Publikation zum TMK von Fietz et al. (2017) liegt der Anteil der Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, die eine Drittlinien-Chemotherapie beginnen, bei 32,0% [35]. Bei diesen Patientinnen kann davon ausgegangen werden, dass sie zuvor eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie in der neo-/adjuvanten Therapielinie und zwei systemische Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung erhielten und anschließend in der palliativen Drittlinie auf eine Chemotherapie wechselten. Der Anteil der Patientinnen, die vor der Drittlinie versterben, lag in der Studie bei ca. 25%. Für ca. 22% der Patientinnen bestand das Potenzial für eine Drittlinien-Therapie oder es lagen keine Informationen aufgrund von Lost-to-follow-up vor. Zur Bestimmung des Anteils der Patient/-innen, die eine Drittlinien-Therapie beginnen, wird eine Spanne von 32,0–54,0% angenommen. Diese Spanne wird auf die Anzahl der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs übertragen. Daraus ergeben sich 4.103–9.361 Patient/-innen, die nach einer endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie und mindestens zwei zusätzlichen systemischen Therapien für eine fortgeschrittene Erkrankung für die Behandlung mit SG infrage kommen.

Weiterhin kommen auch diejenigen Patient/-innen für die Behandlung mit SG infrage, die erst in der fortgeschrittenen Erkrankung mit der endokrinen bzw. Endokrin-basierten Therapie beginnen und anschließend zwei zusätzliche systemische Therapien erhalten. Patient/-innen in der Zielpopulation von SG befinden sich demnach in der Viertlinie der Therapie. In der Analyse zum TMK von Fietz et al. (2017) erhielten noch 22% der Patientinnen eine Chemotherapie in der vierten Therapielinie. Bis dahin waren ca. 38% der Patientinnen verstorben. Zusätzlich bestand für ca. 30% der Patientinnen das Potenzial für eine Viertlinien-Therapie oder es lagen keine Informationen vor. Diese Patientinnen werden daher in die Obergrenze mit einbezogen. Zur Bestimmung des Anteils der Patient/-innen, die eine Viertlinien-Therapie beginnen, wird eine Spanne von 22,0–52,0% angenommen, was 2.821–9.015 Patient/-innen entspricht.

Die Daten des TMK wurden zwischen 2007 und 2012 erfasst. Seitdem gab es in der Therapielandschaft des Mammakarzinoms Änderungen aufgrund von neu zugelassenen

Wirkstoffen, vor allem den CDK4/6-Inhibitoren. Daher kommt es hierbei zu einer Unsicherheit in den Anteilen der Therapielinien.

Für die Zielpopulation ergibt sich somit eine Gesamtspanne von insgesamt 22,0% aus Patient/-innen in der Viertlinie bis 54,0% aus Patient/-innen in der Drittlinie inklusive solcher Patient/-innen, für die keine Information vorlag oder die das Potenzial für eine solche Therapie hatten. Demnach entsprechen 2.821-9.361 Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien in der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben, der Zielpopulation von SG. In Tabelle 3-4 sind die Rechenschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 3-4: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Schritt	Charakterisierung Population	Anteile (%)		Anzahl Patient/-innen	
Schritt 1a	Erwachsene Patient/-innen mit Brustkrebs, die 2023 verstorben sind			18.664	
Schritt 1b	Erwachsene Patient/-innen mit Brustkrebs, die 2024 versterben			18.667	
	bereits 2023 eine metastasierte Erkrankung entwickelt haben	15,0%	20,7%	2.800	3.864
Schritt 1c	Erwachsene Patient/-innen mit Brustkrebs, die 2025 versterben			18.662	
	bereits 2023 eine metastasierte Erkrankung entwickelt haben	12,0%	14,5%	2.239	2.706
Schritt 1	Patient/-innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs			23.703	25.234
Schritt 2	Anteil an Patient/-innen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	54,1%	68,7%	12.823	17.336
Schritt 3a	Patient/-innen, die in der Drittlinie behandelt werden	32,0%	54,0%	4.103	9.361
Schritt 3b	Patient/-innen, die in der Viertlinie behandelt werden	22,0%	52,0%	2.821	9.015
Schritt 3	Anteil der Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (Zielpopulation)	22,0%	54,0%	<b>2.821</b>	<b>9.361</b>
Die Berechnung der Patientenzahlen erfolgte mit gerundeten Werten. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv Quellen: [12, 34, 35, 82-84]					

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die absolute Zahl der Neuerkrankungen an Brustkrebs ist zwar seit 2009 leicht rückläufig, diese Entwicklung wird allerdings größtenteils mit der Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 erklärt, welches zu einem deutlichen Anstieg zu Beginn des Programms und anschließendem langsamen Rückgang geführt hat. Daten des RKI in seinen Angaben „Krebs in Deutschland“ und detaillierte Auswertungen des ZfKD zeigen für die Neuerkrankungen an Brustkrebs zwischen 2015 und 2022 keinen eindeutigen Trend, der sich für die kommenden fünf Jahre fortschreiben ließe [82]. Das RKI prognostizierte zwar eine deutlich geringere rohe Inzidenzrate für das Jahr 2020 [1], jedoch schwankten die gemessenen Werte zwischen 2015 und 2019, so dass keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden kann, wie die Inzidenzrate sich in den Folgejahren entwickeln wird. Für eine Steigerung oder eine Abnahme der Inzidenz gibt es somit für die nähere Zukunft keine Anhaltspunkte. Für die Jahre von 2023 bis 2028 wird daher die mittlere rohe Inzidenzrate von 166,9 pro 100.000 Frauen angenommen und für die Prognose herangezogen (siehe Tabelle 3-5). Bei den Männern sind ebenfalls keine Veränderungen der Inzidenz in diesem Zeitraum zu erwarten (1,8 pro 100.000 Männer).

Für die Prognose der Neuerkrankungen in den Jahren 2023 bis 2028 wird die rohe Inzidenzrate auf die vorausberechnete weibliche und männliche Bevölkerung übertragen. Dazu wird die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Für die Schätzung der Inzidenz wird eine moderate Entwicklung der Geburten, der Lebenserwartung sowie des Wanderungssaldos zugrunde gelegt (G2L2W2) [83].

Durch Fortschritte in der Therapie und neue Vorsorgeoptionen haben sich die Überlebenschancen bei Patient/-innen mit Brustkrebs in den letzten Jahren insgesamt verbessert, was auch zu einem Rückgang der Sterberaten geführt hat [1]. Vor allem in den frühen Stadien der Erkrankung hat sich die Prognose für die Patient/-innen verbessert. Dennoch erkrankt noch immer eine relativ hohe Anzahl an Patient/-innen in den fortgeschrittenen Stadien.

Die absolute Anzahl der Sterbefälle bei Frauen mit Brustkrebs ist in Deutschland seit 2009 dennoch leicht gestiegen (siehe Abbildung 3-2). Dieser Anstieg ist insbesondere auf die gestiegene Anzahl der Sterbefälle in der Altersgruppe über 75 Jahre zurückzuführen, während die Anzahl der Sterbefälle bei den jüngeren Altersgruppen eher konstant ist bzw. sogar leicht abnimmt [82]. Dieser Anstieg der Brustkrebs-Sterbefälle insgesamt ist dabei eher auf ein demografisches Phänomen zurückzuführen, da der Anteil der Frauen in der Altersgruppe ab 75 Jahren immer größer wird. Für die Prognose der Brustkrebs-Sterbefälle für die Herleitung der Patientenzahlen wird eine konstante rohe Sterberate von 43,7 pro 100.000 Frauen angenommen und auf die vorausberechnete weibliche Bevölkerung übertragen (0,4 pro 100.000 auf die männliche Bevölkerung) (siehe Tabelle 3-5).

Die rohe Prävalenzrate ist gemäß den Daten des ZfKD seit 2015 leicht gesunken. Es wird daher angenommen, dass sich dieser Trend auch in den Jahren ab 2023 fortsetzen wird. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen für die Jahre 2023-2028 basiert auf einer linearen Extrapolation der Jahre 2015-2019. Für Männer ist ein solcher Trend nicht erkennbar, weshalb hier wie auch bei der Inzidenz die mittlere rohe Prävalenzrate aus den Jahren 2015-2019 genutzt wird und diese auf die vorausberechnete Bevölkerung angewendet wird.

Tabelle 3-5: Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und Sterbefälle für Brustkrebs in den Jahren 2023 bis 2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Frauen</b>						
Weibliche Bevölkerung <sup>a</sup>	42.331.000	42.338.000	42.327.000	42.298.000	42.264.000	42.223.000
Inzidenz (Rohe Rate 166,9 pro 100.000)	70.650	70.662	70.644	70.595	70.539	70.470
5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000) <sup>b</sup>	290.687 (686,7)	286.882 (677,6)	282.956 (668,5)	278.913 (659,4)	274.843 (650,3)	270.734 (641,2)
Mortalität (Rohe Rate 43,7 pro 100.000)	18.499	18.502	18.497	18.484	18.469	18.451
<b>Männer</b>						
Männliche Bevölkerung <sup>a</sup>	41.323.000	41.344.000	41.347.000	41.332.000	41.311.000	41.284.000
Inzidenz (Rohe Rate 1,8 pro 100.000)	736	736	736	736	735	735
5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate 6,9 je 100.000)	2.851	2.853	2.853	2.852	2.850	2.849
Mortalität (Rohe Rate 0,4 pro 100.000)	165	165	165	165	165	165
a: Bevölkerungsvorausberechnung nach Variante-02 Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat (G2L2W2) [83]						
b: Rohe Rate der 5-Jahres-Prävalenz kalkuliert anhand der Regressionsgleichung: $y = -9,1x + 19.096$ ; $R^2 = 0,9752$						
Quelle: Berechnungen erfolgten mit gerundeten Werten; siehe Excel-Datei [85]						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Sacituzumab govitecan	2.821-9.361	2.482-8.238
Die Berechnung der Patientenzahlen erfolgte mit gerundeten Werten. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Berechnungen siehe Excel-Datei [85]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patient/-innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit SG infrage kommen, wurde anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Im Dezember 2022 waren 74.271.046 Personen in Deutschland gesetzlich krankenversichert oder mitversichert [86]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im selben Zeitraum von 84.358.845 (Stand 31.12.2022) entspricht dies einem Anteil von 88,0% [87].

Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte jährliche Anzahl von Patient/-innen in der Zielpopulation von SG an (siehe Abschnitt 3.2.3), ergibt sich eine Spanne von 2.482-8.238 GKV-versicherten Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und zwei zusätzliche systemische Therapien gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

Die Berechnungen zur Herleitung der Patientenzahlen mit allen Kalkulationsschritten sind als Excel-Datei angefügt [85].

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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
Sacituzumab govitecan	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben	beträchtlich	2.482-8.238
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von SG für Patient/-innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine bzw. Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben, wird in Modul 4A des vorliegenden Dossiers dargelegt und gilt für die gesamte Zielpopulation.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode



*der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs diente die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere in Form von Übersichtsartikeln. Zudem wurden relevante Leitlinien und Behandlungsempfehlungen verwendet.

Zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz und für die Prognose der Brustkrebs-Sterbefälle in Deutschland wurden die veröffentlichten Berichte des RKI herangezogen [1], sowie eine Abfrage der Datenbank des ZfKD durchgeführt [82]. Für die Herleitung der Zielpopulation wurden weitere klinische Krebsregister [72, 73] und insbesondere spezifische Analysen zum HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs des TRM, des TMK und des PRAEGNANT-Registers herangezogen [12, 34, 35, 84].

Die Angaben zum Bevölkerungsstand und zur Anzahl der GKV-Mitglieder wurden den Internetseiten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen [83, 86, 87].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
2. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.

3. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 23.05.2023]
5. Miladinović M, Vučković L, Klisic A. Comparison of Dako HercepTest and Ventana PATHWAY anti-HER2 (4B5) tests and their correlation with silver in situ hybridization in lung adenocarcinoma. *Open Med (Wars)*. 2021;16(1):1503-12.
6. American Cancer Society. Breast Cancer HER2 Status. 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html>. [Zugriff am: 02.05.2023]
7. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html>. [Zugriff am: 18.07.2023]
8. Li C, Li X. Advances in Therapy for Hormone Receptor (HR)-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Advanced Breast Cancer Patients Who Have Experienced Progression After Treatment with CDK4/6 Inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2021;14:2929-39.
9. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
10. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(3):412.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.04.2023]
12. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen (Tumorregister München (TRM)). 2016. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_18\\_20160301\\_subtypenM1Poster.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf). [Zugriff am: 27.05.2023]
13. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>. [Zugriff am: 10.07.2023]
14. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A, et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1002.
15. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(12):e1002201.
16. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.

17. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460-8.
18. Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(1):145-53.
19. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961-8.
20. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res.* 2012;1(5):453-63.
21. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507-14.
22. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519m-39m.
23. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
24. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer *Annals of Oncology.* 2021;32(12):1475-95.
25. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition.* 2017. S. 589-636.
26. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast.* 2018;39:131-8.
27. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-20.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
29. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast™ Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *npj Breast Cancer.* 2017;3(1):42.
30. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(8):591-602.
31. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Survival. Stand: 14. April 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]
32. Bonastre J JP, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast.* 2012.

33. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):815-22.
34. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. Stand der Datenbank: 07. September 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_07\\_20210923\\_abmet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20210923_abmet.pdf). [Zugriff am: 02.05.2023]
35. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast.* 2017;34:122-30.
36. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2020;16(12):705-15.
37. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2023. 1D. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2023/AGO\\_2023D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 23.05.2023]
38. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Curr Oncol.* 2015;22(Suppl 1):S29-42.
39. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3307-29.
40. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology.* 2009;18(12):1273-80.
41. van den Hurk C, Eckel R, van de Poll-Franse L, Coebergh JW, Nortier J, Hölzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2011;128(3):795-805.
42. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D, et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. v1.1 – May 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>. [Zugriff am: 18.07.2023]
43. Martin JM, Handorf EA, Montero AJ, Goldstein LJ. Systemic Therapies Following Progression on First-line CDK4/6-inhibitor Treatment: Analysis of Real-world Data. *Oncologist.* 2022;27(6):441-6.
44. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(4):452-78.
45. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069-103.

46. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200643.
47. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46.
48. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1090-8.
49. OPAL Registerplattform Mammakarzinom. Zwischenauswertung 31.08.2022 / Gilead Sciences GmbH – HR-Kollektiv / In Kooperation mit Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. 2022.
50. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S131-s41.
51. Park IH, Im SA, Jung KH, Sohn JH, Park YH, Lee KS, et al. Randomized Open Label Phase III Trial of Irinotecan Plus Capecitabine versus Capecitabine Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracycline and Taxane: PROCEED Trial (KCSG BR 11-01). *Cancer Res Treat*. 2019;51(1):43-52.
52. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016;10:77-84.
53. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2022.
54. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2022.
55. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
56. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin Hexal® Filmtabletten 150/500 mg. Stand: Februar 2021.
57. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung (Eribulin). Stand: November 2022.
58. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eribulin (Halaven®) - Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. Modul 4A. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-578/4e919b01ce1277b42be2196f53026b46/2014-07-18\\_Modul4A\\_Eribulin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-578/4e919b01ce1277b42be2196f53026b46/2014-07-18_Modul4A_Eribulin.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter:

- [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf). [Zugriff am: 10.01.2023]
60. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Navirel® 10 mg/ml Konzentrat (Vinorelbine). Stand: März 2023.
  61. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, Tolane SM, Juric D, O'Shaughnessy J, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1709-18.
  62. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. LBA76 - Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2-metastatic breast cancer (mBC). *Annals of Oncology.* 2022;33 (suppl\_7): S808-S869. [10.1016/annonc/annonc1089](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1089).
  63. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Trastuzumab-Deruxtecan). Stand: Januar 2023.
  64. Soldner-Blecken A. Unerwünschte Nebenwirkungen der Chemotherapie. In: Schneemann H, Young LY, Koda-Kimble MA, (Hrsg.). *Angewandte Arzneimitteltherapie: Klinisch-Pharmazeutische Betreuung in Fallbeispielen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. S. 831-53.
  65. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):2000-8.
  66. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematol.* 2009;2009:495863.
  67. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wöckel A, Kühn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast Care (Basel).* 2015;10(2):95-100.
  68. Schröder J, Fietz T, Köhler A, Petersen V, Tesch H, Spring L, et al. Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *Eur J Cancer.* 2017;79:139-48.
  69. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 4.2023. 2023.
  70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Triple-negativer Brustkrebs: Überlebensvorteil mit Sacituzumab Govitecan. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_61970.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_61970.html). [Zugriff am: 18.07.2023]
  71. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). G-BA attestiert Wirkstoffen gegen Brust- und Speiseröhrenkrebs hohen Zusatznutzen, Stand: 19. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1047/>. [Zugriff am: 18.07.2023]
  72. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2020 / Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020.
  73. Klinisches Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2011 – 2020. 2022.

74. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>) – Brustkrebs. Modul 3A. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-255/823cfff77948668f73cbbda0b1393619/2013-03-04\\_Modul3A\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-255/823cfff77948668f73cbbda0b1393619/2013-03-04_Modul3A_Pertuzumab.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
75. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alpelisib (Piqray<sup>®</sup>) – Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1). Modul 3A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3926/2020-08-30\\_Modul3A\\_Alpelisib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3926/2020-08-30_Modul3A_Alpelisib.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
76. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin (Kadcyla<sup>®</sup>) – Brustkrebs. Modul 3A. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-424/3065356786925664b0b4f5d451857a52/2013-11-25\\_Modul3A\\_Trastuzumab\\_Emtansin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-424/3065356786925664b0b4f5d451857a52/2013-11-25_Modul3A_Trastuzumab_Emtansin.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
77. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Sacituzumab Govitecan (Trodelvy<sup>®</sup>) – Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Modul 3A. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5243/2021\\_11\\_25\\_Modul3A\\_Sacituzumab\\_Govitecan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5243/2021_11_25_Modul3A_Sacituzumab_Govitecan.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 701 - Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a18-63\\_palbociclib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-63_palbociclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 718 - Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a18-72\\_abemaciclib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-72_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 918 - Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3567/75572535cd015b2767b7dabde5928f0f/2020-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib\\_D-518.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3567/75572535cd015b2767b7dabde5928f0f/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib_D-518.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 962 - Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3753/35284dad040de7e11f2979f9b689826e/2020-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Talazoparib\\_D-545.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3753/35284dad040de7e11f2979f9b689826e/2020-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Talazoparib_D-545.pdf). [Zugriff am: 22.01.2023]
82. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage zu ICD-10 C50 – Inzidenz, Prävalenz, Mortalität. Stand: 13. September 2022. Verfügbar unter:

- [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 18.07.2023]
83. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 18.07.2023]
84. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:42-51.
85. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Patientenzahlen für Modul 3A - Dossier zur Nutzenbewertung: Sacituzumab govitecan. 2023.
86. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar-Dezember 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 03. Januar 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Dezember\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf). [Zugriff am: 15.03.2023]
87. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtsangehoerigkeit.html#616584>. [Zugriff am: 18.07.2023]



### 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 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sacituzumab govitecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	17,4	2
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 2 x täglich an Tag 1-14	17,4	14
Eribulin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	17,4	2
Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	7-Tage-Zyklus: 1 x wöchentlich	52,1	1
Docetaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	1
Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	5-11 <sup>a</sup>	1
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	28-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	13	1
Epirubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	10-16 <sup>b</sup>	1
Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	1
nab-Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	1
Trastuzumab-Deruxtecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7, nur für Patienten mit HER2-low und einer Chemotherapie-Vortherapie	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m<sup>2</sup></p> <p>b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m<sup>2</sup></p> <p>PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin</p> <p>Quellen: [1-12]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe entspricht dem gesamten Anwendungsgebiet von SG und der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet als zVT eine Monotherapie mit Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder einer Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie bestimmt [13]. Zusätzlich sieht Gilead Trastuzumab-Deruxtecan als weitere zVT an. Gemäß den aktuellen Leitlinien und den Empfehlungen der AGO wird Trastuzumab-Deruxtecan zusätzlich zu den vom G-BA benannten zVT als weitere Therapieoption für Patient/-innen empfohlen, die einen HER2-low-Brustkrebs haben und zuvor eine Chemotherapie in der metastasierten Therapie erhielten. Die Therapie entspricht den Kriterien des G-BA zur Festlegung der zVT und sollte daher als solche berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 3.1).

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß den entsprechenden Fachinformationen und unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebiets zusammengestellt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Sacituzumab govitecan***

SG ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [6].

Aus der Fachinformation für SG ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 2 Behandlungstagen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Capecitabin***

Capecitabin wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist.

Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs beträgt 1.250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2.500 mg/m<sup>2</sup> KOF) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause [7].

Aus der Fachinformation für Capecitabin ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 14 Behandlungstagen.

**Eribulin**

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

Die empfohlene Dosis von Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt  $1,23 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ , die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös (i.v.) gegeben werden sollte [5].

Aus der Fachinformation für Eribulin ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 2 Behandlungstagen.

**Vinorelbin**

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

Vinorelbin wird üblicherweise in einer Dosierung von  $25\text{-}30 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  einmal wöchentlich verabreicht [1].

Aus der Fachinformation für Vinorelbin ergeben sich somit 52,1 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

**Docetaxel**

Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben.

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  als i.v. Infusion alle 3 Wochen [11].

Aus der Fachinformation für Docetaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

**Doxorubicin**

Doxorubicin ist angezeigt zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Doxorubicin wird als Monotherapie in der Regel in einer Dosierung von  $50 \text{ bis } 80 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  als Einzeldosis i.v. alle 3 Wochen angewendet [8].

Die maximale kumulative Gesamtdosis von  $450\text{-}550 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  (einschließlich der Anwendung von verwandten Arzneimitteln wie Daunorubicin) sollte nicht überschritten

werden. Daraus ergeben sich 5-11 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (5 Behandlungen mit der maximalen Gabe von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF oder 11 Behandlungen mit der minimalen Gabe von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF).

### ***PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)***

PLD ist indiziert als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. PLD wird in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und der Patient bzw. die Patientin die Behandlung toleriert [2].

Aus der Fachinformation für PLD ergeben sich somit 13 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

### ***Epirubicin***

Epirubicin wird zur Behandlung des Mammakarzinoms als Monotherapie verabreicht.

Die empfohlene Dosierung von Epirubicin entsprechend verschiedener Fachinformationen beträgt für die konventionelle Dosierung als Intervalltherapie 75-90 mg/m<sup>2</sup> je KOF als Einzeldosis jede 3. Woche [10] bzw. 60-75 mg/m<sup>2</sup> KOF [12]. Für die weiteren Berechnungen wird daher eine Dosierung von 60-90 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Infusion alle 3 Wochen herangezogen. Alternativ kann Epirubicin mit einer Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich gegeben werden, insbesondere bei reduzierter Knochenmarkreserve, z. B. Knochenmarkskarzinose.

Eine maximale kumulative Dosis von 900-1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF sollte zur Vermeidung einer kardialen Toxizität nicht überschritten werden [10]. Daraus ergeben sich für Epirubicin 10-16 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag (10 Behandlungen mit der maximalen Gabe von 90 mg/m<sup>2</sup> KOF oder 16 Behandlungen mit der minimalen Gaben von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF).

### ***Paclitaxel***

Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthrazyklin nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup> KOF, angewendet über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen [9]. Allerdings hat sich die wöchentliche Gabe mit 80 mg/m<sup>2</sup> oder 90 mg/m<sup>2</sup> KOF etabliert [14, 15].

Aus der Fachinformation für Paclitaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

### ***nab-Paclitaxel***

Eine Monotherapie mit nab-Paclitaxel ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinien-Therapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-

enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosis beträgt 260 mg/m<sup>2</sup> KOF, gegeben als i.v. Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen [3].

Aus der Fachinformation für nab-Paclitaxel ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

### ***Trastuzumab-Deruxtecan***

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

Die empfohlene Dosis beträgt 5,4 mg/kg als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) [4].

Aus der Fachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan ergeben sich somit 17,4 Behandlungen pro Patient/-in pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>			
Sacituzumab govitecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	34,8
<b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>			
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 2 x täglich an Tag 1-14	243,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Eribulin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: an Tag 1 und Tag 8	34,8
Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	7-Tage-Zyklus: 1 x wöchentlich	52,1
Docetaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4
Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	5-11 <sup>a</sup>
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	28-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	13
Epirubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	10-16 <sup>b</sup>
Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4
nab-Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4
Trastuzumab-Deruxtecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7, nur für Patienten mit HER2- low und einer Chemotherapie- Vortherapie	21-Tage-Zyklus: 1 x an Tag 1	17,4

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m<sup>2</sup>

b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m<sup>2</sup>

PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin

Quellen: [1-12]

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sacituzumab govitecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	34,8	10 mg/kg KG 4 Durchstechflaschen à 200 mg	34,8 Behandlungstage à 4 x 200 mg Jahresverbrauch pro Patient/-in: 27.840 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	243,6	2.500 mg/m <sup>2</sup> KOF pro Tag (1.250 mg/m <sup>2</sup> morgens und abends) 8 Tabletten à 500 mg 2 Tabletten à 150 mg	243,6 Behandlungstage à 2 x 2.150 mg <sup>a</sup> Jahresverbrauch pro Patient/-in: 1.047.480 mg
Eribulin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	34,8	1,23 mg/m <sup>2</sup> KOF =2,18 mg 3 Durchstechflaschen à 0,88 mg	34,8 Behandlungstage à 3 x 0,88 mg Jahresverbrauch pro Patient/-in: 91,9 mg
Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	52,1	25-30 mg/m <sup>2</sup> KOF =44,3-53,1 mg 1 Durchstechflasche à 50 mg bis	52,1 Behandlungstage à 1 x 50 mg bis 1 x 50 mg + 1 x 10 mg Jahresverbrauch pro Patient/-in: 2.605-3.126 mg



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	
Docetaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	17,4	100 mg/m <sup>2</sup> KOF =177 mg 2 Durchstechflaschen à 80 mg + 1 Durchstechflasche à 20 mg	17,4 Behandlungstage à 2 x 80 mg + 1 x 20 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 3.132 mg
Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	5-11 <sup>b</sup>	50-80 mg/m <sup>2</sup> KOF =88,5-141,6 mg 2 Durchstechflaschen à 50 mg bis 3 Durchstechflaschen à 50 mg	5 Behandlungstage à 150 mg bis 11 Behandlungstage à 100 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 750-1.100 mg
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	13	50 mg/m <sup>2</sup> KOF =88,5 mg 1 Durchstechflasche à 50 mg + 2 Durchstechflaschen à 20 mg	13 Behandlungstage à 1 x 50 mg +2 x 20 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 1.170 mg
Epirubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	10-16 <sup>c</sup>	60-90 mg/m <sup>2</sup> KOF =106,2-159,3 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg bis 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	10 Behandlungstage à 159,3 mg bis 16 Behandlungstage à 106,2 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 1.600 bis 1.760 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	17,4	175 mg/m <sup>2</sup> KOF =309,75 mg 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	17,4 Behandlungstage à 1 x 300 mg +1 x 30 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 5.742 mg
nab-Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	17,4	260 mg/m <sup>2</sup> KOF =460,2 mg 5 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage à 5 x 100 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 8.700 mg
Trastuzumab-Deruxtecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7, nur für Patienten mit HER2-low und einer Chemotherapie-Vorthherapie	17,4	373,7 mg (5,4 mg/kg KG)  4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Behandlungstage à 4 x 100 mg  Jahresverbrauch pro Patient/-in: 6.960,0 mg
a: Standarddosierung für KOF 1,67-1,78: 2.150 mg entsprechend der Tabelle in der Fachinformation von Capecitabin b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m <sup>2</sup> c: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m <sup>2</sup> KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin Quellen: [1-12]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs von SG und der zVT erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation [1-12]. Der Jahresverbrauch pro Patient/-in ergibt sich rechnerisch aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Patient/-in pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe. Dies führt zu einer Überschätzung des tatsächlichen Verbrauchs und damit der Therapiekosten, da der bei der Herstellung von Infusionslösungen entstehende Verwurf in der Versorgungsrealität für die Herstellung weiterer Infusionslösungen verwendet werden kann.

Da Brustkrebserkrankungen bei Männern sehr selten auftreten, wird der Verbrauch für eine durchschnittliche weibliche Patientin berechnet. Dazu werden die Angaben des Statistischen Bundesamts vom Mikrozensus 2021 herangezogen. Die durchschnittliche Körpergröße liegt demnach für Frauen über 18 Jahren bei 165,9 cm und das Körpergewicht bei 69 kg [16]. Für Arzneimittel, die nach KOF dosiert werden, wird diese über die Formel nach Dubois und Dubois ( $\text{Körpergewicht [in kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [in cm]}^{0,725} \times 0,007184$ ) berechnet. Basierend auf den Maßzahlen des Mikrozensus ergibt sich daraus eine durchschnittliche KOF von gerundet 1,77 m<sup>2</sup>.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Sacituzumab govitecan***

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg KG [6]. Daraus ergibt sich bei einem durchschnittlichen KG von 69,2 kg (für Frauen über 18 Jahren) eine Dosierung von 692 mg pro Gabe.

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg SG. Bei einer Dosierung von 692 mg ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 4 Durchstechflaschen à 200 mg SG. Bei 34,8 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 27.840 mg.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Capecitabin***

Der Verbrauch von Capecitabin richtet sich nach der KOF der Patientin bzw. des Patienten. Die KOF liegt nach Angaben des Mikrozensus und Berechnung über die Formel nach Dubois und Dubois für eine/n durchschnittliche/n Patientin/Patienten bei 1,77 m<sup>2</sup>. Die Standarddosierung bei einer KOF 1,67-1,78 m<sup>2</sup> beträgt laut der Fachinformation von Capecitabin 2.150 mg [7].

Bei einer Dosierung von 2.150 mg morgens und abends ergibt sich somit ein Verbrauch pro Behandlungstag von 8 Tabletten à 500 mg und 2 Tabletten à 150 mg. Für die Berechnung wurden die Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Bei 243,6 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 1.120.560 mg.

#### ***Eribulin***

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m<sup>2</sup> KOF [5]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 2,18 mg pro Gabe.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesilat entsprechend 0,88 mg Eribulin [5]. Bei einer Dosierung von 2,18 mg ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3 Durchstechflaschen à 0,88 mg Eribulin. Bei 34,8 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 91,9 mg.

#### ***Vinorelbin***

Vinorelbin wird üblicherweise in einer Dosierung von 25-30 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal wöchentlich verabreicht [1]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 44,3-53,1 mg pro Gabe.

Bei einer Dosierung von 44,3-53,1 mg pro Gabe ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 1 Durchstechflasche à 50 mg bis zu 1 Durchstechflasche à 50 mg und zusätzlich 1 Durchstechflasche à 10 mg. Für die Berechnung wurden die Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Bei 52,1 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 2.605-3.126 mg.

### ***Docetaxel***

Docetaxel wird Patient/-innen mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium als Monotherapie in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht [11]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 177 mg pro Gabe.

Bei einer Dosierung von 177 mg pro Gabe ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2 Durchstechflaschen à 80 mg und zusätzlich 1 Durchstechflasche à 20 mg. Für die Berechnung wurden die Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 3.132 mg.

### ***Doxorubicin***

Patient/-innen mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Doxorubicin in den Dosierungen 50-80 mg/m<sup>2</sup> KOF empfohlen [8]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 88,5-141,6 mg pro Gabe.

Die maximale kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/m<sup>2</sup> KOF sollte nicht überschritten werden. Somit ergeben sich 5 Behandlungstage mit der maximalen Einzeldosis von 150 mg Doxorubicin oder 11 Behandlungstage mit der minimalen Einzeldosis von 100 mg und damit ergibt sich ein Jahresverbrauch zwischen 750-1.100 mg.

### ***PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)***

PLD wird in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht [2]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 88,5 mg pro Gabe.

Bei 13 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch bei 13 Durchstechflaschen à 50 mg und zusätzlich 26 Durchstechflaschen à 20 mg und somit bei 1.170 mg.

### ***Epirubicin***

Epirubicin(hydrochlorid) als Monotherapie verabreicht, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60-90 mg/m<sup>2</sup> KOF [10, 12]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 106,2-159,3 mg pro Gabe.

Um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, sollte eine kumulative Gesamtdosis von 900-1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF Epirubicin nicht überschritten werden. Daraus ergeben sich 10 Behandlungstage à 160 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg) oder 16 Behandlungstage à 110 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg). Der Jahresverbrauch liegt somit bei 1.600-1.760 mg.

***Paclitaxel***

Die empfohlene Dosis Paclitaxel beträgt 175 mg/m<sup>2</sup> KOF, verabreicht als dreistündige i.v. Infusion in dreiwöchigem Abstand [9]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 309,75 mg pro Gabe und somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 1 Durchstechflasche à 300 mg und zusätzlich 1 Durchstechflasche à 30 mg.

Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 5.742 mg.

***nab-Paclitaxel***

Die empfohlene Dosis für nab-Paclitaxel beträgt 260 mg/m<sup>2</sup> KOF, gegeben als i.v. Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen [3]. Daraus ergibt sich eine Dosierung von 460,2 mg pro Gabe und somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 5 Durchstechflaschen à 100 mg.

Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 8.700 mg.

***Trastuzumab-Deruxtecan***

Die empfohlene Dosierung für Trastuzumab-Deruxtecan beträgt 5,4 mg/kg KG [4]. Daraus ergibt sich bei einem durchschnittlichen KG von 69,2 kg (für Frauen über 18 Jahren) eine Dosierung von 373,7 mg pro Gabe.

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Trastuzumab-Deruxtecan. Bei einer Dosierung von 373,7 mg ergibt sich somit ein Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 4 Durchstechflaschen à 100 mg Trastuzumab-Deruxtecan. Bei 17,4 Behandlungstagen liegt der Jahresverbrauch somit bei 6.960,0 mg.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>		
Sacituzumab govitecan	Trodelvy® 200 mg 1 Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- Lösung 1.246,51 €	1.127,27 € (1.246,51 €-117,24 €-2,00 €)
<b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>		
Capecitabin (500 mg/150 mg)	CAPECITABIN HEXAL 500 mg Filmtabletten 120 Stück 151,81 € <sup>a</sup>	138,69 € (151,81 €-11,12 €-2,00 €)
	CAPECITABIN HEXAL 150 mg Filmtabletten 120 Stück 54,11 € <sup>a</sup>	48,72 € (54,11 €-3,39 €-2,00 €)
Eribulin (0,88 mg)	HALAVEN Eisai 0,44 mg/ml Injektionslösung 2 ml 6 Durchstechflaschen 2.429,93 €	2.195,67 € (2.429,93 €-232,26 €-2,00 €)
Vinorelbin (50 mg/10 mg)	VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- Lösung 10 Durchstechflaschen 1.424,53 €	1.355,46 € (1.424,53 €-67,07 €-2,00 €)
	VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- Lösung 10 Durchstechflaschen 293,98 €	278,56 € (293,98 €-13,42 €-2,00 €)
Docetaxel (160 mg/20 mg)	DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 80 mg Infusionslösungskonzentrat. 1 Durchstechflasche 415,86 €	394,66 € (415,86 €-19,20 €-2,00 €)
	DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 20 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Durchstechflasche 112,43 €	105,63 € (112,43 €-4,80 €-2,00€)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Doxorubicin (50 mg)	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 50 mg Infusionslösungskonzentrat 1 Stück 151,23 € <sup>a</sup>	138,16 € (151,23 €-11,07 €-2,00 €)
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD) (50 mg/20 mg)	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml K.z.H.Inf.-L. 1 Durchstechflasche (50 mg) 1.778,86 €	1.552,17 € (1.778,86 €-224,69 €-2,00 €)
	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml K.z.H.Inf.-L. 1 Durchstechflasche (20 mg) 721,45 €	629,58 € (721,45 €-89,87 €-2,00 €)
Epirubicin (100 mg/50 mg/10 mg)	RIBOEPI 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1 Durchstechflasche (100 mg) 300,81 €	285,07 € (300,81 €-13,74 €-2,00 €)
	RIBOEPI 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1 Durchstechflasche (50 mg) 155,41 €	146,57 € (155,41 €-6,84 €-2,00 €)
	RIBOEPI 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1 Durchstechflasche (10 mg) 39,47 €	36,13 € (39,47 €-1,34 €-2,00 €)
Paclitaxel (300 mg/30 mg)	PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (300 mg) 847,45 €	805,77 € (847,45 €-39,68 €-2,00 €)
	PACLITAXEL Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche (30 mg) 94,12 €	88,19 € (94,12 €-3,93€-2,00 €)
nab-Paclitaxel (100 mg)	PAZENIR 5 mg/ml 100mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. 1 Stück 429,33 €	407,49 € (429,33 €-19,84 €-2,00 €)
Trastuzumab-Deruxtecan (100 mg)	ENHERTU 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung 1 Stück 2.405,72 €	2.173,83 € (2.405,72 €-229,89 €-2,00 €)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
a: Festbetrag GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales, Doxorubicin Quellen: [1-12]		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Die Arzneimittelkosten pro Patient/-in pro Jahr werden unter Berücksichtigung des Verbrauchs pro Gabe in Packungen berechnet [17]. Grundlage der Berechnung ist die preisgünstigste Kombination von Wirkstärken und Packungsgrößen je Wirkstoff für die in Tabelle 3-11 berechneten Wirkstoffmengen. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt verbrauchsgenau.

Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand 01. Juli 2023) entnommen. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der Festbetrag als Berechnungsgrundlage für das preisgünstigste Präparat herangezogen.

Die angegebenen Kosten werden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 1b und 3b) veranschlagt. Gemäß § 130 SGB V (Abs. 1 und 1a) wurde der Apothekenabschlag von 2,00 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a und 1b) von 12% berücksichtigt. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10% auf den Herstellerabgabepreis vom Apothekenverkaufspreis abgezogen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.



Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sacituzumab govitecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	34,8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Eribulin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34,8
Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52,1
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	52,1
Docetaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	5-11
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	5-11

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13
Epirubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	10-16
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	10-16
Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation (Dexamethason)	2	17,4
		Prämedikation (Dimetinden)	1	17,4
		Prämedikation (Ranitidin/ Cimetidin)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
nab-Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4
Trastuzumab-Deruxtecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7, nur für Patienten mit HER2-low und einer Chemotherapie-Vortherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason	1	17,4
		Prämedikation: Ondansetron	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	16,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	1
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin Quellen: [1-12, 18], siehe Tragende Gründe zum G-BA-Beschluss vom 15. Dezember 2022 [19]				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation keine regelhaften

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineleistungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden ebenfalls nicht abgebildet [20].

Bei SG, Vinorelbin und Trastuzumab-Deruxtecan sowie den Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapien werden die Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung angerechnet. Eribulin kann gemäß Fachinformation als gebrauchsfertige Lösung oder nach Herstellung einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt werden [5]. Die möglichen Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung werden daher auch für Eribulin veranschlagt. Für Capecitabin sind entsprechend der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Vor der Anwendung von Paclitaxel müssen gemäß der Fachinformation die Patient/-innen mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason), Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin oder ein entsprechendes Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin) und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin oder Cimetidin) vorbehandelt werden [9]. Da in Deutschland keine geeigneten Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin verfügbar sind, wurde als Alternative Dimetinden zur Injektion gewählt [21]. Für Ranitidin ruht derzeit die Zulassung und wird aus diesem Grund nicht in der Lauer-Taxe aufgeführt [22]. Für Chlorpheniramin sind in der Lauer-Taxe derzeit ebenfalls keine Arzneimittel zur intravenösen Verabreichung gelistet. Somit können für beide Arzneimittel die Berechnung dieser Kosten nicht dargestellt werden.

Vor der Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan müssen gemäß der Fachinformation die Patient/-innen mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und/oder einem NK1-Rezeptorantagonisten sowie anderen Arzneimitteln je nach Indikation) vorbehandelt werden [4]. Bei Patient/-innen ohne spezifische Risikofaktoren für Erbrechen sollte die Prämedikation zunächst aus Dexamethason und einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten bestehen und kann je nach individueller Verträglichkeit und dem Risiko für Erbrechen gesteigert oder verringert werden [23].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für eine zytostatikahaltige parenterale Zubereitung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [18, 24], siehe Tragende Gründe zum G-BA-Beschluss vom 15. Dezember 2022 [19]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Hilfstaxe kann die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung mit 100,00 € abgerechnet werden (siehe Tragende Gründe zum G-BA-Beschluss vom 15. Dezember 2022 [19]).

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Prämedikation bei der Anwendung von Paclitaxel bzw. Trastuzumab-Deruxtecán

Wirkstoff	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Verbrauch pro Gabe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Gaben pro Behandlungstag	Kosten pro Behandlungstag	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Paclitaxel</i>						
Dexamethason (2 x 20 mg/Tag, oral)	50 Stück (20 mg) 108,34 € (118,85 €-8,51 €-2,00 €)	20 mg	17,4	2 Tabletten (20 mg)	4,67 €	81,33 €
Dimetinden (1 mg pro 10 kg KG, i.v. =6,9 mg) <sup>a</sup>	5 Infusionslösungen (4 mg) 15,86 € (23,67 €-5,81 €-2,00 €)	8 mg	17,4	2 Infusionslösungen (4 mg)	6,34 €	110,39 €
Cimetidin (300 mg/Tag, i.v.)	10 Ampullen (200 mg) 17,37 € (19,77 €-0,40 €-2,00 €)	300 mg	17,4	2	3,47 €	60,45 €

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

Wirkstoff	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Verbrauch pro Gabe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Gaben pro Behandlungstag	Kosten pro Behandlungstag	Kosten pro Patient pro Jahr
<i>Trastuzumab-Deruxtecan</i>						
Dexamethason (0,5-1 x 20 mg/Tag, oral)	50 Stück (20 mg) 108,34 € (118,85 €-8,51 €- 2,00 €)	10-20 mg	17,4	0,5-1 Tablette (20 mg)	1,08- 2,17 €	43,94- 263,52 €
Dexamethason (2-18 x 4 mg/Tag, oral)	100 Stück (4 mg) 72,10 € (79,50 €- 5,40 €-2,00 €)	8-72 mg	17,4	2-18 Tabletten (4 mg)	1,44- 12,98 €	
Ondansetron (2-4 Stück/Tag)	20 Stück (8 mg) 78,47 € (90,50 €- 3,76 €-6,27 €- 2,00 €)	16-32 mg	17,4	2-4 Stück/Tag	7,85- 15,96 €	136,54- 273,08 €
<p>1 mg pro 10 kg KG, i.v. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht für Frauen: 69,0 kg).</p> <p>i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht</p> <p>Quellen: [9, 21, 25-27]</p>						

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>			
Sacituzumab govitecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	659,81 €
<b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>			
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	
Eribulin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.480,00 €
Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5.210,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	401,17 €
Docetaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €



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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	500,00 €-1.100,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	38,50 €-84,70 €
PEG-liposomales Doxorubicin (PLD)	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.300,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	246,48 €
Epirubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.000,00 €-1.600,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	77,00 €-123,20 €
Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Prämedikation (Dexamethason)	75,40 €
		Prämedikation (Dimetinden)	112,33 €
		Prämedikation (Cimetidin)	60,45 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	329,90 €

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
nab-Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	133,98 €
Trastuzumab-Deruxtecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7, nur für Patienten mit HER2-low und einer Chemotherapie-Vortherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Prämedikation (Dexamethason)	43,94-263,52 €
		Prämedikation (Ondansetron)	136,54-273,08 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	126,80 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin Quellen: [18], siehe Tragende Gründe zum G-BA-Beschluss vom 15. Dezember 2022 [19]			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe</b>	<b>Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>					
Sacituzumab govitecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	156.915,98 €	659,81 €	3.480,00 €	161.055,79 €
<b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>					
Capecitabin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	2.252,33 €	-	-	2.647,94 €
Eribulin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	38.204,66 €	-	3.480,00 €	41.684,66 €
Vinorelbin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	7.061,95 €- 8.513,25 €	401,17 €	5.210,00 €	12.673,12 €- 14.124,42 €
Docetaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	15.572,13 €	329,90 €	1.740,00 €	17.642,03 €
Doxorubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	2.072,40 €- 3.039,52 €	38,50 €- 84,70 €	500,00 € - 1.100,00 €	2.610,90 €- 4.224,22 €
PEG- liposomales Doxorubicin (PLD)	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	36.547,29 €	246,48 €	1.300,00 €	38.093,77 €
Epirubicin	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	4.677,70 €- 5.139,20 €	77,00 €- 123,20 €	1.000,00 € - 1.600,00 €	5.754,70 €- 6.862,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	15.554,91€	578,08 €	1.740,00 €	17.872,99 €
nab-Paclitaxel	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7	35.451,63 €	133,98 €	1.740,00 €	37.325,61 €
Trastuzumab-Deruxtecan	Gesamte Zielpopulation entsprechend Tabelle 3-7, nur für Patienten mit HER2-low und einer Chemotherapie-Vortherapie	151.298,57 €	325,72-681,84 €	1.740,00 €	153.364,29 €-153.720,41 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Polyethylenglykol; PLD: PEG-liposomales Doxorubicin

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundsätzlich kommen alle Patient/-innen der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit SG infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt.

#### Patientengruppen mit Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist SG bei Patient/-innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber diesem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (2-[N-Morpholino]ethansulfonsäure [MES], Polysorbat 80, Trehalose-Dihydrat) kontraindiziert [6]. Weitere Kontraindikationen

liegen nicht vor. Angaben zu relativen Anteilen an Patient/-innen bei denen eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht verfügbar. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass für nur sehr wenige Patient/-innen aufgrund von Kontraindikationen eine Therapie mit SG nicht infrage kommt. Daher erfolgt keine Einschränkung der Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen.

### **Therapieabbrüche**

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 brachen 7,0% der Patient/-innen im SG-Arm die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab. Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Behandlungssituation ein Teil der Patient/-innen die Therapie aufgrund von UE vorzeitig abbricht.

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Die Behandlung mit SG erfolgt als i.v. Infusion über ein bis zwei Stunden und erfordert eine anschließende Überwachung des Patienten bzw. der Patientin über 30 Minuten. Eine stationäre Behandlung oder Aufnahme des Patienten bzw. der Patientin ist nicht erforderlich, somit kann grundsätzlich von einer Anwendung im ambulanten Versorgungsbereich ausgegangen werden. Eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

### **Versorgungssituation mit der zVT und Patientenpräferenzen**

Eine quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile für SG ist mit Bezugnahme auf die derzeitige Versorgungssituation mit der zVT nicht möglich. Insbesondere aufgrund der begrenzten Wirksamkeit der zVT und dem hohen therapeutischen Bedarf ist davon auszugehen, dass eine Behandlung mit SG bei einem Großteil der Patient/-innen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Erwägung gezogen werden wird. Hinsichtlich der Patientenpräferenzen liegen keine Untersuchungen vor.

*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.*

Da die Jahrestherapiekosten auf den Angaben der jeweiligen Fachinformationen beruhen, sind Veränderungen der Kosten nicht zu erwarten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.*

*Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch sämtlicher Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-12, 21, 25-27]. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. Die Kosten der zVT beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 01. Juli. 2023). Die Angaben zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V. Die Angaben zur Hilfstaxe wurden der Anlage 3 zur Preisbildung für parenterale Lösungen [18] und den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss vom 15. Dezember 2022 [19] entnommen. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 setzen sich aus den Angaben der Informationen aus Abschnitt 3.3.1 bis Abschnitt 3.3.4 zusammen. Die Berechnungen können in einem zugehörigen Excel-Dokument nachvollzogen werden [17].

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. AxioNovo GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2019.
2. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane<sup>®</sup> 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Nab-Paclitaxel). Stand: April 2021.
4. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Trastuzumab-Deruxtecan). Stand: Januar 2023.

5. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung (Eribulin). Stand: November 2022.
6. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
7. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin Hexal® Filmtabletten 150/500 mg. Stand: Februar 2021.
8. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021.
9. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
10. Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
11. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2019.
12. TEVA GmbH. Fachinformation Epi Teva® 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung (Epirubicin), Stand: Juli 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-134 Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des metastasierten HR-positiven, HER2-negativen, vorbehandelten Mammakarzinoms. 2021.
14. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):69-74.
15. Gherzi D, Willson ML, Chan MM, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):Cd003366.
16. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Erstergebnisse des Mikrozensus 2021-Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen, Stand 13. Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 12.03.2023]
17. Gilead Sciences GmbH. Kostenberechnung für Modul 3A - Dossier zur Nutzenbewertung: Sacituzumab Govitecan. Stand: Juli 2023.
18. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrag\\_aege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrag_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 12.03.2023]
19. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf). [Zugriff am: 12.03.2023]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20\\_AM-RL-XII\\_Talazoparib\\_D-545\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_TrG.pdf). [Zugriff am: 12.03.2023]
21. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2018.
  22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von N-Nitrosodimethylamin (NDMA). Stand: 13. Dezember 2022. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_S\\_TP/m-r/ranitidin.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_S_TP/m-r/ranitidin.html). [Zugriff am: 12.03.2023]
  23. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
  24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2023. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf). [Zugriff am: 18.07.2023]
  25. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 4 mg/ - 8 mg Tabletten. Stand: Januar 2022.
  26. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022.
  27. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Ondansetro B. Braun 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2022.



### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von SG entnommen [1]. Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben.

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

SG darf Patienten nur von Ärzten verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, die/das über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen/verfügt. Die Verabreichung muss in einer Umgebung stattfinden, in der eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation sofort verfügbar ist.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von SG beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

#### ***Vorbeugende Behandlung***

Vor jeder Dosis SG wird eine Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen und zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV*) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### ***Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen***

Die Infusionsrate von SG sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn bei Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte SG dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

**Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

Anpassungen der Dosis zur Beherrschung von Nebenwirkungen von SG sind in Tabelle 3-17 beschrieben. Die Dosis von SG sollte nicht wieder erhöht werden, nachdem eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen wurde.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten	Anpassung der Dosis
<b>Schwere Neutropenie</b>		
Neutropenie Grad 4 $\geq$ 7 Tage oder weniger, falls klinisch angezeigt ODER Febrile Neutropenie Grad 3 – 4  ODER Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf $\leq$ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) verabreichen, sobald dies klinisch angezeigt ist
	Zweites	Dosisreduktion um 25%; G-CSF verabreichen, sobald dies klinisch angezeigt ist
	Drittes	Dosisreduktion um 50%; G-CSF verabreichen, sobald dies klinisch angezeigt ist
	Viertes	Behandlung abbrechen; G-CSF verabreichen, sobald dies klinisch angezeigt ist
Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um mehr als 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf $\leq$ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Behandlung abbrechen; G-CSF verabreichen, sobald dies klinisch angezeigt ist
<b>Schwere nicht neutropenische Toxizität</b>		
Nicht hämatologische Toxizität Grad 4 mit beliebiger Dauer ODER Jede Grad 3 – 4 Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe aufgrund der Behandlung, welche durch Antiemetika und Antidiarrhoika nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, ODER Sonstige nicht hämatologische Toxizität Grad 3 – 4, die trotz optimalen medizinischen Managements > 48 Stunden anhält ODER Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung nicht neutropenische hämatologische oder nicht hämatologische Toxizität Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf $\leq$ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Dosisreduktion um 25%
	Zweites	Dosisreduktion um 50%
	Drittes	Behandlung abbrechen
Im Falle von neutropenischer hämatologischer oder nicht hämatologischer Toxizität Grad 3 – 4, Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3 – 4, die/das nicht innerhalb von 3 Wochen auf $\leq$ Grad 1 zurückgegangen ist	Erstes	Behandlung abbrechen

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung von SG bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

#### *Leberfunktionsstörung*

Wenn SG bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $\leq$  1,5-mal oberer Normwert [*Upper limit of Normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST]/Alaninaminotransferase [ALT]  $<$  3-mal ULN) angewendet wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Die Sicherheit von SG bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. SG wurde bei Patienten, mit einer der folgenden Eigenschaften, nicht untersucht: Patienten ohne Lebermetastasen mit einem Bilirubinwert im Serum von  $>$  1,5-mal ULN, oder AST oder ALT  $>$  3-mal ULN oder Patienten mit Lebermetastasen mit AST oder ALT  $>$  5-mal ULN. Die Anwendung von Sacituzumab govitecan bei diesen Patienten sollte vermieden werden.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Wenn SG Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

SG wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [*Creatinine Clearance*, CrCl]  $<$  15 ml/min) nicht untersucht.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SG bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### ***Art der Anwendung***

SG ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden, das in der Handhabung von Krebstherapien erfahren ist. Es muss als intravenöse Infusion und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Erste Infusion: Die Infusion soll über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden.

Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollen über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.

Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

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

#### ***Rückverfolgbarkeit***

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

#### ***Neutropenie***

SG kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien mit SG wurden tödliche Infektionen im Zusammenhang mit einer Neutropenie beobachtet. SG sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1.500/mm<sup>3</sup> liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1.000/mm<sup>3</sup> liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß klinischer Indikation zu überwachen. SG sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer schweren Neutropenie kann eine Behandlung mit einem Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktor (G-CSF) und Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

#### ***Diarrhoe***

SG kann schwere Diarrhoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In manchen Fällen wurde beobachtet, dass Diarrhoe zu Dehydratation und infolgedessen zu akuter Nierenschädigung geführt hat. SG sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung eine Diarrhoe Grad 3 – 4 vorliegt. Die Behandlung sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Diarrhoe auf ≤ Grad 1 gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Zu Beginn der Diarrhoe und wenn keine infektiöse Ursache ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden. Je nach klinischer Indikation können weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten) ergriffen werden.

Patienten, die nach Behandlung mit SG eine überschießende cholinerge Reaktion zeigen (z. B. abdominaler Krampf, Diarrhoe, übermäßiger Speichelfluss usw.), können bei nachfolgenden Behandlungen mit SG eine entsprechende Behandlung (z. B. mit Atropin) erhalten.

#### ***Überempfindlichkeit***

SG kann eine schwere und lebensbedrohliche Überempfindlichkeit verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Anaphylaktische Reaktionen wurden in klinischen Studien

mit SG beobachtet, und die Anwendung von SG ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen SG kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Für Patienten, die SG erhalten, wird eine Prämedikation, einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blockern oder Kortikosteroiden (z. B. 50 mg Hydrocortison oder Äquivalentes, in oraler oder intravenöser Formulierung), empfohlen. Die Patienten sollten während jeder Infusion von SG und nach Ende jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang engmaschig im Hinblick auf infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Die Infusionsrate von SG sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn beim Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte SG dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Übelkeit und Erbrechen***

SG ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine vorbeugende antiemetische Behandlung mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5-Hydroxytryptamin-3[5-HT<sub>3</sub>]-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten sowie mit anderen Arzneimitteln gemäß Indikation) wird zur Vorbeugung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (CINV) empfohlen.

SG sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Verabreichung der Behandlung Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3 – 4 vorliegt. Die Behandlung sollte mit weiteren unterstützenden Maßnahmen und nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Je nach klinischer Indikation können weitere Antiemetika angewendet und andere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Alle Patienten sollten Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit klaren Anweisungen zur Mitnahme nach Hause erhalten.

### ***Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität***

SN-38 (der kleinmolekulare Anteil von SG) wird durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) metabolisiert. Genetische Varianten des UGT1A1-Gens, wie z. B. das UGT1A1\*28-Allel, führen zu reduzierter Aktivität des Enzyms UGT1A1. Personen, die homozygot für das UGT1A1\*28-Allel sind, haben ein erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie und haben ein erhöhtes Risiko für andere Nebenwirkungen nach Einleitung der Behandlung mit SG (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Ca. 20% der dunkelhäutigen Bevölkerung, 10% der weißhäutigen Bevölkerung und 2% der ostasiatischen Bevölkerung sind homozygot für das UGT1A1\*28-Allel. In bestimmten Bevölkerungsgruppen können andere Allele als UGT1A1\*28 mit verminderter Funktion vorhanden sein. Patienten mit bekanntermaßen reduzierter UGT1A1-Aktivität sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei nicht bekanntem UGT1A1-Status ist kein Test erforderlich, da die Behandlung von Nebenwirkungen für alle Patienten dieselbe ist, einschließlich der empfohlenen Dosisanpassungen.

***Embryofetale Toxizität***

Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann SG, wenn es Schwangeren verabreicht wird, eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität verursachen. SG enthält den genotoxischen Bestandteil SN-38 und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab. Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Der Schwangerschaftsstatus von gebärfähigen Frauen sollte überprüft werden, bevor eine Behandlung mit SG eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

***Natrium***

Dieses Arzneimittel wird für die Verabreichung mit einer Natrium-haltigen Lösung zubereitet (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Dies sollte im Zusammenhang mit der gesamten täglichen Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen berücksichtigt werden.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

***UGT1A1-Inhibitoren***

Eine gleichzeitige Anwendung von SG mit UGT1A1-Inhibitoren kann aufgrund einer potenziellen Erhöhung der systemischen Exposition von SN-38 zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. SG sollte bei Patienten, die UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Propofol, Ketoconazol, EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren) erhalten, mit Vorsicht angewendet.

***UGT1A1-Induktoren***

Die Exposition von SN-38 kann bei Patienten, die gleichzeitig Induktoren des Enzyms UGT1A1 erhalten, reduziert sein. SG sollte bei Patienten, die UGT1A1-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir, Tipranavir) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Basierend auf den begrenzten Daten von Patienten, die während der Behandlung mit SG UGT1A1-Inhibitoren (n = 16) oder -Induktoren (n = 5) erhielten, war die Exposition gegenüber freiem SN-38 bei diesen Patienten mit der bei Patienten vergleichbar, die keine UGT1A1-Inhibitoren oder -Induktoren erhielten.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*****Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethode beim Mann und bei der Frau***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis 6 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit SG und nach der letzten Dosis 3 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von SG bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann SG jedoch eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität bewirken, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. SG enthält einen genotoxischen Bestandteil, SN-38, und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab.

SG soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit SG erforderlich.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter soll überprüft werden, bevor eine Behandlung mit SG eingeleitet wird.

Frauen, die schwanger werden, müssen sich unverzüglich an ihren Arzt wenden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Sacituzumab govitecan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Sacituzumab govitecan und nach der letzten Dosis 1 Monat lang unterbrochen werden.

### ***Fertilität***

Basierend auf tierexperimentellen Erkenntnissen kann SG die Fertilität bei gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Humandaten zur Auswirkung von SG auf die Fertilität vor.

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

SG hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. durch Schwindelgefühl, Fatigue (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

In klinischen Studien führten Dosen von bis zu 18 mg/kg (ca. das 1,8-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg/kg Körpergewicht) zu einer höheren Inzidenz schwerer Neutropenie.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Neutropenie, überwacht und eine entsprechende 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.*

Es handelt sich bei SG um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 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.*

Ein Annex IV zum EPAR von SG liegt nicht vor. Der Annex IID enthält folgende Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels [2].

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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 Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.



### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im EU-Risk-Management-Plan folgende Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [3].

Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	- Schwerwiegende Infektionen infolge von Neutropenie
	- Schwere Diarrhoe
	- Hypersensibilität
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	- Embryo-fötale Toxizität
<b>Fehlende Informationen</b>	- Anwendung bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung
	- Immunogenität

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Schwerwiegende Infektionen infolge von Neutropenie (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Reaktionen in der Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Nebenwirkungen nach Packungsbeilage Abschnitt 4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Handlungsempfehlungen zur Dosismodifikation basierend auf dem Schweregrad und dem Auftreten von Neutropenie sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise, dass SG schwerwiegende oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen kann, tödliche Infektionen im Zusammenhang mit einer Neutropenie wurden in klinischen Studien beobachtet, und Empfehlungen zur Überwachung des Blutbildes der Patient/-innen während der Behandlung, sowie wann SG nicht verabreicht werden sollte, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise, dass Patient/-innen, die homozygot für das Allel UGT1A1*28 sind, potentiell ein erhöhtes Risiko für Neutropenie und febrile Neutropenie haben, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen für die Behandlung schwerwiegender Neutropenie aufgrund einer Überdosierung sind im Abschnitt 4.9 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise für Patient/-innen bei Symptomen einer Neutropenie oder Infektion dringend ärztliche Hilfe aufzusuchen, sowie, dass der</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>behandelnde Arzt die Dosis SG anpassen oder die Behandlung unterbrechen kann, falls das Blutbild auf eine schwere Neutropenie hinweist, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</p> <p>Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
Schwere Diarrhoe (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Reaktionen in der Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Nebenwirkungen in der Packungsbeilage Abschnitt 4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Handlungsempfehlungen zur Dosismodifikation basierend auf dem Auftreten schwerer Diarrhoe aufgrund der Behandlung, welche nicht durch Antidiarrhoika kontrolliert werden kann, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise, dass SG schwere Diarrhoe verursachen kann, die in einigen Fällen zu Dehydrierung und anschließender akuter Nierenschädigung geführt haben und Empfehlungen zur Anwendung von Loperamid sowie weiteren klinisch indizierten unterstützenden Maßnahmen, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen, dass Patient/-innen, die eine übermäßige cholinerge Reaktion auf die Behandlung zeigen, eine angemessene Prämedikation für Folgebehandlungen erhalten können, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise für Patient/-innen bei schwerer Diarrhoe dringend ärztliche Hilfe aufzusuchen, sowie dass ihnen zur Behandlung der Diarrhoe oder vor der nächsten Infusionsbehandlung, neben Flüssigkeiten, andere Arzneimittel gegeben werden können und die Aufforderung mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie Symptome einer Dehydratation und einer plötzlichen Nierenschädigung feststellen, einschließlich dunkel gefärbtem Urin oder verringerter Urinmenge, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</li> </ul> <p>Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
Hypersensibilität (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Reaktionen in der Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Nebenwirkungen in der Packungsbeilage Abschnitt 4</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Handlungsempfehlungen und Warnhinweise, dass Patient/-innen aufgrund Infusions-assoziiertes Reaktionen, während sowie mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden sollen, sind im Abschnitt 4.4 respektive 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Kontraindikationen bei Patient/-innen mit Hypersensibilität gegenüber SG oder entsprechenden Hilfsstoffen sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise, dass SG schwere oder lebensbedrohliche Hypersensibilität verursachen kann, anaphylaktische Reaktionen in den klinischen Studien beobachtet wurden und SG bei Patient/-innen mit bekannter Hypersensibilität gegenüber SG kontraindiziert ist, sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise, dass bei Patient/-innen die SG erhalten, eine Prä-Infusionsbehandlung einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blocker oder Kortikosteroiden empfohlen wird, sind im Abschnitt 4.4 der Packungsbeilage enthalten.</li> <li>• Warnhinweise, dass Patient/-innen, die allergisch auf SG oder einen der Bestandteile des Arzneimittels reagieren, SG nicht erhalten sollten, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</li> <li>• Warnhinweise für Patient/-innen bei Symptomen von Hypersensibilität dringend ärztliche Hilfe aufzusuchen sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</li> </ul> <p>Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
Embryo-fötale Toxizität (wichtiges potenzielles Risiko)	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Information, dass SN-38 in einem in-vitro Mikronukleus-Test in CHO-Zellen klastogen war, ist im Abschnitt 5.3 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnhinweise und Information, dass SG aufgrund des Wirkmechanismus bei Verabreichung während der Schwangerschaft Teratogenizität und/oder Embryo-fötale Letalität verursachen kann, sind im Abschnitt 4.4 respektive 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise und Handlungsempfehlungen, eine mögliche Schwangerschaft von Frauen im gebärfähigen Alter vor der Anwendung zu überprüfen, sind im Abschnitt 4.4 respektive 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen im Falle einer Schwangerschaft sofort einen Arzt aufzusuchen, sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie sechs Monate nach der letzten Gabe zu verwenden, sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen für männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie drei Monate nach der letzten Gabe zu verwenden, sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Warnhinweise für Patientinnen, die im gebärfähigen Alter oder schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, vor der Gabe von SG mit ihrem Arzt oder Krankenpflegerin bzw. Krankenpfleger zu sprechen, da während der Schwangerschaft SG nicht angewendet werden sollte, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</li> <li>• Warnhinweise für Frauen, effektive Kontrazeptiva während der Behandlung sowie sechs Monate nach der letzten Gabe und für männliche Patienten mit weiblichen Partnern effektive</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Kontrazeptiva während der Behandlung sowie drei Monate nach der letzten Gabe zu verwenden, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</p> <p>Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
<p>Anwendung bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung (fehlende Informationen)</p>	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen, dass die Exposition mit SG bei Patient/-innen mit milder Leberfunktionsstörung ähnlich ist, wie bei Patient/-innen mit einer normalen Leberfunktion, sind im Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Informationen, dass die Exposition mit SG bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung unbekannt ist und dass die SN-38-Exposition aufgrund erniedrigter UGT1A1-Aktivität bei solchen Patient/-innen erhöht sein kann, sind im Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Handlungsempfehlungen, dass keine Dosismodifikation bei Patient/-innen mit milder Leberfunktionsstörung nötig ist, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen, dass die Sicherheit von SG bei Patient/-innen mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht nachgewiesen wurde und dass die Anwendung von SG bei diesen Patient/-innen vermieden werden sollte, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Handlungsempfehlungen für Patient/-innen, vor der Gabe von SG mit ihrem Arzt oder Krankenpflegerin bzw. Krankenpfleger zu sprechen, falls sie Leberfunktionsstörungen haben, sind im Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten.</li> </ul> <p>Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
<p>Immunogenität (fehlende Informationen)</p>	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen darüber, dass in klinischen Studien bei Patienten, die mit SG behandelt wurden, 9 (1,1%) von 785 Patienten Antikörper gegen SG entwickelten und davon 6 dieser Patienten (0,8% aller mit SG behandelten Patienten) NAbS gegen SG hatten, sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p>Zusätzliche Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
<p>CHO: Ovar des Chinesischen Hamsters; NAb: Neutralisierender Antikörper; SG: Sacituzumab Govitecan; UGT1A1: Uridindiphosphat Glucuronosyltransferase 1A1</p>	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von SG benannten hinausgehen, bekannt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation und dem EPAR und dem RMP zu SG entnommen [1-3].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Trodelvy® – CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMA/CHMP/261359/2023. 2023.
3. Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for TRODELVY (sacituzumab govitecan). 2022.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravasale Infusionstherapie Praxisklinische Betreuung	Erste Infusion: Die Infusion sollte über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden.  Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollten über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.  Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). (S.2, Abschnitt 4.2)	ja
2	Vollständiger Blutstatus	SG sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1.500/mm <sup>3</sup> liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1.000/mm <sup>3</sup> liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß klinischer Indikation zu überwachen. (S.2, Abschnitt 4.4)	nein

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für SG (Trodelvy®) ist Juli 2023 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.*

Aus der Fachinformationen für SG ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [1].

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

Es wurde die Version Q3/2023 des EBM-Katalogs verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023.