

Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-54

Version: 1.0

Stand: 30.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2059

DOI: 10.60584/A25-54

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.04.2025

Interne Projektnummer

A25-54

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-54>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-54>.

Schlagwörter

Trastuzumab deruxtecan, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT04494425

Keywords

Trastuzumab deruxtecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04494425

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und dem Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie der Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Ivona Djuric
- Katharina Frangen
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Jona Lilienthal
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Trastuzumab deruxtecan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trastuzumab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.04.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.11
I 3.2 Studiencharakteristika	I.12
I 3.3 Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation nicht geeignet	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.25
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.26
I 6 Literatur.....	I.27
I Anhang A Suchstrategien.....	I.29
I Anhang B Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (relevante Teilpopulation)...	I.30
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.31

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan	I.5
Tabelle 3: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan	I.9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel	I.15
Tabelle 8: Fehlende Angaben zur relevanten Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast06 – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel	I.20
Tabelle 9: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel.....	I.30

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CDK	Cyclin-abhängige-Kinase
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	in-situ-Hybridisierung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab deruxtecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene ^b mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt ^c	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doxorubicin oder ▪ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Epirubicin oder ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▪ Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist. d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 31.03.2025, kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU, vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und bezieht sich im vorliegenden Dossier auf die veraltete Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.05.2024. Er benennt dabei die Optionen Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten eine Option dar, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan wird die Studie DESTINY-Breast06 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapie. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während endokriner Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinienbehandlung in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptor-Status und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 430) randomisiert. Die Entscheidung für eine dieser Optionen wurde durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten vor der Randomisierung getroffen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-Immunhistochemie(IHC)-Expression (IHC 2+/ in-situ-Hybridisierung(ISH)- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und $< 1+$) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein).

Capecitabin und nab-Paclitaxel sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der mit Trastuzumab deruxtecan behandelten (n = 67) vs. mit Paclitaxel behandelten (n = 68) Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war.

Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Abweichungen ergeben sich beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Die Behandlung mit Paclitaxel wich von den Vorgaben der Fachinformation ab. Zum einen wurde Paclitaxel in einer von der Zulassung abweichenden Dosierung verabreicht und zum anderen ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren. Zudem war die obligatorische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zum Trastuzumab-deruxtecan-Arm war nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation nicht geeignet

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aus der Studie DESTINY-Breast06 nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie festgelegt wurde. Für diese relevante Teilpopulation fehlen jedoch die Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf, Folgetherapien, Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, und Subgruppenanalysen. Aufgrund dieser fehlenden Angaben zum Studienverlauf und Rückläufen der Fragebogen ist nicht einschätzbar, ob die Daten für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet sind und welche die relevante Auswertung ist (erstmalige oder bestätigte Verschlechterung). Zudem sind die Daten zu den Nebenwirkungen für die Teilpopulation unvollständig, sodass auch für diese Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben der relevanten Teilpopulation liegen geeignete Daten vor. Es zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die im Dossier vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan ableiten zu können.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene ^b mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt ^c	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doxorubicin oder ▪ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Epirubicin oder ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▪ Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene ^b mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt ^c	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doxorubicin oder ▪ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Epirubicin oder ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▪ Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 31.03.2025, kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU, vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und bezieht sich im vorliegenden Dossier auf die veraltete Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.05.2024. Er benennt dabei die Optionen Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als

zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten eine Option dar, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trastuzumab deruxtecan (Stand zum 18.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 18.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 18.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 18.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab deruxtecan (letzte Suche am 15.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde zwar keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Allerdings fiel über die Sichtung des Studienregistereintrags auf, dass die Ergebnispublikation Bardia 2024 [2] zu der vom pU vorgelegten Studie DESTINY-Breast06 im Dossier fehlt. Die Publikation wurde vom pU über die Informationsbeschaffung identifiziert und dann im Titel / Abstract-Screening ausgeschlossen. Da aber die Studie sowohl über die Studienregistersuche als auch über die Studien des pU identifiziert wurde, bleibt dieses Vorgehen des pU letztendlich ohne Konsequenz.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D9670C00001 (DESTINY-Breast06 ^d)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-6]	ja [2]

a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung relevante Option ist Paclitaxel.
 b. Studie, für die der pU Sponsor war
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studie DESTINY-Breast06 wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war (siehe Abschnitt I 3.3). Abweichend davon betrachtet der pU in seinem Dossier die gesamte Population der Studie DESTINY-Breast06, legt aber Subgruppenauswertungen zu Merkmal „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (Capecitabin vs. nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel) in Anhang 4-G seines Dossiers vor. Die Subgruppe „Paclitaxel“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Teilpopulation herangezogen.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
DESTINY- Breast06	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten HR-positivem ^c Mammakarzinom und: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HER2-low oder HER2-ultralow^d ▪ Krankheitsprogression unter endokriner Therapie in Kombination mit einem CDK4/6- Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinienbehandlung in der metastasierten Situation oder nach ≥ 2 endokrinen Therapien^e mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Trastuzumab deruxtecan (N = 436) Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a (N = 430) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin (N = 257) ▪ Paclitaxel (N = 68) ▪ nab-Paclitaxel (N = 105) davon relevante Teilpopulation ^f : Trastuzumab deruxtecan (n = 67) Therapie nach ärztlicher Maßgabe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paclitaxel (n = 68) 	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	273 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi-Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2020–laufend Datenschnitt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18.03.2024^g 	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung relevante Option ist Paclitaxel.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Nachweis von HR-Status gemäß der Leitlinie der ASCO-CAP [7]</p> <p>d. bestimmt mittels VENTANA 4B5 IHC Test und definiert als IHC 1+ oder IHC 2+/ISH- (HER2-low) bzw. 0 < IHC < 1+ (HER2-ultralow); evaluiert durch ein Zentrallabor</p> <p>e. Folgendes wird als 1 Therapielinie gezählt: 1) Monotherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in der metastasierten Situation, 2) Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten bei einer adjuvanten endokrinen Therapie (1 endokrine Therapielinie in der metastasierten Situation ausreichend). Folgendes wird nicht als Therapielinie gezählt: 1) Monotherapie mit PARP-Inhibitoren, 2) Progression nach Abbruch oder Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie, 3) Änderungen der Dosierung oder das Absetzen / Wiederaufnehmen derselben Medikation oder die Zugabe einer zielgerichteten Therapie zu einer endokrinen Therapie ohne vorherige Progression der Erkrankung (z. B. derzeitige Aromatasehemmer-Therapie wird mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert).</p> <p>f. Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Paclitaxel als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde. Patientinnen und Patienten, für die Capecitabin oder nab-Paclitaxel gewählt worden war, werden im Folgenden nicht mehr betrachtet.</p> <p>g. finale Analyse des PFS (geplant nach 456 PFS Ereignissen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit HER2-low)</p> <p>ASCO-CAP: American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists; CDK: Cyclin-abhängige-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DESTINY-Breast06	Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg KG ^a i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	Paclitaxel 80 mg/m ² KOF i. v. wöchentlich an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechung bis 126 Tage ▪ Dosisreduktionen waren wie folgt erlaubt^c: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosisstufe: 4,4 mg/kg KG 2. Dosisstufe: 3,2 mg/kg KG 		
<p>Dosisunterbrechung bis 28 Tage^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen gemäß lokaler Zulassung von Paclitaxel 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens eine endokrine Therapie mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom^d ▪ Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studiendosis, mit Ausnahme von intranasalen und inhalativen Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden in Dosen von weniger als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ▪ HER2 gerichtete Therapie ▪ Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das ein Exatecan-Derivat enthält, das ein Topoisomerase-I-Inhibitor ist ▪ Beendigung einer Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Hormontherapie oder Immuntherapie (nicht-antikörperbasiert) innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung ▪ große Operationen, Antikörper-basierte Krebstherapie, Strahlentherapie einschließlich palliativer stereotaktischer Strahlentherapie des Brustkorbs innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung (palliativer stereotaktischer Strahlentherapie anderer Regionen innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung) ▪ niedermolekulare Wirkstoffe innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlung mit der Studienmedikation, je nachdem, was länger war; (Hydroxy-) Chloroquin innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung 		
<p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Trastuzumab deruxtecan Antiemetika wie 5-Hydroxytryptaminrezeptor-Antagonisten, Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und Steroide ▪ Antikoagulanzen ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Prophylaxe oder Behandlung 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapie, monoklonale Antikörper gegen HER2, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Strahlentherapie (ausgenommen palliative Strahlentherapie nicht-zielgerichteter Läsionen), Immuntherapie oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung ▪ Immunsuppressiva (ausgenommen kurze Behandlung mit niedrig oder moderat dosierten Kortikosteroiden bzw. Langzeitbehandlung mit kurz wirksamen Präparaten und zur Behandlung von UEs) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um $\geq \pm 10\%$ des Ausgangsgewichtes im Vergleich zu Studienbeginn wird die Dosis der Patientin bzw. des Patienten auf Basis des aktualisierten Gewichtes neu berechnet. b. Bei längerer Unterbrechung musste die Wiederaufnahme der Behandlung mit der Studienärztin bzw. dem Studienarzt des Sponsors diskutiert werden. c. Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollten mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden. Besteht die Toxizität nach 2 Dosisreduktionen fort, sollte die Studienbehandlung abgesetzt werden. d. Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, sofern sie ein krankheitsfreies Intervall (definiert als Abschluss der systemischen Chemotherapie bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung) von mehr als 12 Monaten hatten.	
HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiendesign

Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapie. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während endokriner Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinienbehandlung in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. Der HER2-low und HER2-ultralow-Status, in der Studie bestimmt mittels VENTANA 4B5 Immunhistochemie (IHC) Test, sind definiert als Färbeintensitäten mittels IHC von 1+ oder 2+ (HER2-low) und IHC von > 0 und $< 1+$ (HER2-ultralow). Sofern IHC 2+ vorliegt, muss eine in-situ-Hybridisierung (ISH) gleichzeitig negativ sein. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptor-Status und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status von 0 oder 1. Die Patientinnen und Patienten durften vor Studieneinschluss keine Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms erhalten haben. Zudem war eine vorherige HER2-gerichtete Therapie ausgeschlossen. Ein Studieneinschluss von Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten haben, war erlaubt, sofern sie ein krankheitsfreies Intervall (definiert als Abschluss der systemischen Chemotherapie bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung) von mehr als 12 Monaten hatten.

Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 430) randomisiert. Die Entscheidung für eine dieser Optionen wurde durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten vor der Randomisierung getroffen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-IHC-Expression (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und < 1+) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein).

Capecitabin und nab-Paclitaxel sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der mit Trastuzumab deruxtecan behandelten (n = 67) vs. mit Paclitaxel behandelten (n = 68) Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war (siehe Abschnitt I 3.3).

Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [8]. Abweichungen ergeben sich beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen (siehe nachfolgenden Abschnitt). Die Behandlung mit Paclitaxel wich von den Vorgaben der Fachinformation ab [9]. Zum einen wurde Paclitaxel in einer von der Zulassung abweichenden Dosierung verabreicht und zum anderen ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren (siehe Abschnitte „Dosierung von Paclitaxel“ und „Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen“). Zudem war die obligatorische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen (siehe „Anmerkungen zu den Endpunkten in der Studie DESTINY-Breast06“).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten des Kontrollarms auf eine Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan war nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Testung der Patientinnen und Patienten auf Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-(BRCA)1/2-Mutation

Aus den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass der G-BA davon ausgeht, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist. Laut aktueller Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft

Gynäkologische Onkologie (AGO) [10] wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom auf BRCA1/2-Mutation zu testen, da für Patientinnen und Patienten mit einer solchen Mutation eine Therapie mit einem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase-Inhibitor empfohlen wird. In den Studienunterlagen liegen keine Angaben vor, ob Patientinnen und Patienten in der Studie DESTINY-Breast06 auf BRCA1/2-Mutation getestet wurden. O'Shaughnessy 2020 und Tesch 2020 beschreiben, dass ca. 5 bis 10 % der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom eine BRCA1/2-Mutation aufweisen [11,12]. Es wird somit nicht davon ausgegangen, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (HR-positives und HER2-low bzw. HER2-ultralow Mammakarzinom) eine BRCA1/2-Mutation hat. Daher bleiben die fehlenden Informationen zur Testung auf BRCA1/2-Mutation für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel im Kontrollarm der Studie DESTINY-Breast06 soll laut Fachinformation nur dann angewendet werden, sofern Patientinnen und Patienten nicht auf eine anthrazyklinhaltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kommt [9]. Gemäß Studienprotokoll war ein fehlendes Ansprechen bzw. eine fehlende Eignung auf eine vorherige anthrazyklinhaltige Therapie keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. In den Studienunterlagen liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Kontrollarm und nicht pro angewendeter Therapieoption vor. Gemäß Studienunterlagen wurden insgesamt 206 (48 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit Anthrazyklinen in einer vorherigen Therapielinie (adjuvante / neoadjuvante Situation) behandelt. Aus den Studienunterlagen geht allerdings weder hervor, ob darunter die Patientinnen und Patienten sind, die Paclitaxel erhalten haben, noch ob diese Patientinnen und Patienten Paclitaxel erhalten haben, weil sie nicht auf eine anthrazyklinhaltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kam. Zur Einschätzung sind Angaben zur relevanten Teilpopulation erforderlich.

Dosierung von Paclitaxel

Laut Fachinformation ist Paclitaxel zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen zugelassen [9]. In der Studie DESTINY-Breast06 wurde Paclitaxel in einer nicht zugelassenen Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich verabreicht. Der pU begründet im Studienprotokoll die Wahl der Paclitaxel-Dosierung damit, dass die wöchentliche Gabe im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe in einer Metaanalyse eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und weniger Nebenwirkungen aufzeigte. Zudem sei laut pU die wöchentliche Gabe von Paclitaxel gängige Praxis im Versorgungsalltag. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur

Nutzenbewertung A23-07 (Trastuzumab deruxtecan beim vorbehandelten HER2-low Mammakarzinom) wurde bestätigt, dass die dosisreduzierte, wöchentliche Gabe von Paclitaxel in der Versorgung gängige Praxis ist [13]. Ebenso wird in der aktuellen AGO-Leitlinie die wöchentliche Paclitaxel-Gabe empfohlen [10]. Somit wird davon ausgegangen, dass die im Kontrollarm mit Paclitaxel behandelten Patientinnen und Patienten im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Daher bleibt die von der Zulassung abweichende Paclitaxel-Dosierung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

I 3.3 Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation nicht geeignet

Wie schon beschrieben, erfolgte in der Studie DESTINY-Breast06 vor Randomisierung die Zuteilung zu einer der drei Chemotherapie-Optionen Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt. Da Capecitabin und nab-Paclitaxel keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus dem Trastuzumab-deruxtecan- bzw. Kontrollarm, die bei Zuteilung zum Kontrollarm Paclitaxel erhalten sollten. Da der pU sich auf eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht, legt er in Modul 4 A nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 vor. Angaben zur relevanten Teilpopulation finden sich lediglich in Subgruppenanalysen zum Merkmal „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (Capecitabin vs. nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel). Die vorliegenden Informationen zu der relevanten Teilpopulation sind jedoch unzureichend. Ein Überblick über die fehlenden Angaben findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Fehlende Angaben zur relevanten Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast06 – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel

Ergebnisse	Relevante Teilpopulation ^a
Charakterisierung der relevanten Teilpopulation	k. A.
Angaben zum Studienverlauf	k. A.
Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien	k. A.
Endpunkte Mortalität Gesamtüberleben Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, PGIS) Gesundheitszustand EQ-5D VAS PGIC gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 Nebenwirkungen	Ergebnisse vorliegend Ergebnisse vorliegend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufe der Fragebogen Ergebnisse vorliegend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufe der Fragebogen Ergebnisse vorliegend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufe der Fragebogen ^b Ergebnisse vorliegend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufe der Fragebogen unvollständige Daten
Subgruppenanalysen	k. A.
a. Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung der Behandlungsoption Paclitaxel zugeteilt wurden. b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe folgender Abschnitt EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Im Dossier liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten), Folgetherapien, Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, und Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vor. Die Konsequenz der fehlenden Angaben für die Bewertung der Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen wie auch für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird im Folgenden erläutert.

Anmerkungen zu den Endpunkten in der Studie DESTINY-Breast06

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der pU hat in der Studie DESTINY-Breast06 Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Instrumenten European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23), visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Change (PGIC) erhoben. Die laut Statistischen Analysenplan präspezifizierte Operationalisierung war für EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS jeweils die Änderung gegenüber Baseline mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM), sowie Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung. Für die Instrumente PGIS und PGIC war eine Operationalisierung nicht präspezifiziert. Für die relevante Teilpopulation legt der pU in Anhang 4-G des Dossiers Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen bzw. bestätigten Verschlechterung vor (Responsekriterium ≥ 10 Punkte für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, ≥ 15 Punkte für EQ-5D VAS und ≥ 1 für PGIS; zu PGIC siehe Abschnitt „Mittels PGIC erhobener Gesundheitszustand“).

Grundsätzlich ist sowohl die erstmalige als auch die bestätigte Verschlechterung patientenrelevant. Welche dieser beiden Operationalisierungen für die Nutzenbewertung geeignet ist, beschreibt der G-BA in den zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [14]. Die Auswahl der geeigneten Operationalisierung ist abhängig von den Beobachtungszeiten der patientenberichteten Endpunkte. Es fehlen jedoch Angaben zur Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte. In der Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 waren zudem die Rückläufe der Fragebogen in beiden Studienarmen schon zu Studienbeginn niedrig. Aufgrund der im Studienverlauf stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten sind die vom pU für die Gesamtpopulation vorgelegten Daten nicht sinnvoll interpretierbar. So lag die Rücklaufquote zum Zeitpunkt Woche 16 (5. Folgerhebung nach Studienbeginn) im Interventionsarm noch bei etwa 75 % der Patientinnen und Patienten, während im Vergleichsarm die Rücklaufquote nur noch etwa 64 % betrug. Für die relevante Teilpopulation fehlen Angaben zu den Rückläufen der Fragebogen. Somit ist nicht einschätzbar, ob für die relevante Teilpopulation die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte geeignet sind.

Zur Beurteilung der relevanten Auswertung der patientenberichteten Endpunkte sowie der Eignung der Ergebnisse für die Nutzenbewertung sind für die relevante Teilpopulation sowohl Angaben zur Beobachtungsdauer als auch Angaben zu den Rücklaufquoten der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte erforderlich.

Mittels PGIC erhobener Gesundheitszustand

Unbenommen von den zuvor erläuterten Einschränkungen für alle patientenberichteten Endpunkte sind die vom pU vorgelegten Analysen (sowohl zur erstmaligen als auch bestätigten Verschlechterung) für den PGIC nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin bzw. der Patient die Änderung ihres bzw. seines Gesundheitszustands im Vergleich zu vor Beginn der Studienmedikation bewertet. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („viel besser“, „moderat besser“, „ein wenig besser“, „ungefähr gleich“, „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“, „viel schlechter“). Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels PGIC wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen und zur bestätigten Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen oder Patienten, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, werden in der Auswertung des pU somit nicht als Patientinnen oder Patienten mit verschlechtertem Gesundheitszustand gewertet. Dies ist nicht adäquat, denn auch eine leichte Verschlechterung stellt eine von der Patientin oder dem Patienten wahrgenommene und damit patientenrelevante Veränderung dar. Für die Nutzenbewertung sind deshalb Auswertungen erforderlich, in denen auch die Antwort „ein wenig schlechter“ als relevante Verschlechterung gewertet wird.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Unvollständige Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Gemäß Dossievorlage sind neben den unerwünschten Ereignis(UE)-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als Systemorganklasse [SOCs] und bevorzugter Begriff [PT] nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten [15]. In Anhang 4-G werden die UEs der Subgruppe „Paclitaxel“, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, dargestellt. Jedoch sind die vom pU in Anhang 4-G des Dossiers vorgelegten Angaben zu UEs auf SOC- und PT-Ebene nicht vollständig. In den Studienunterlagen in Modul 5 sind UEs getrennt nach verabreichter Chemotherapie im Kontrollarm dargestellt. Ein Abgleich mit den Studienunterlagen in Modul 5 zeigt, dass ca. 35 % der UEs auf SOC- und PT-Ebene (z. B. PT Diarrhö), die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation aufgetreten sind, nicht in Anhang 4-G dargestellt sind. Ergebnisse zu diesen UEs für den Interventionsarm der relevanten Teilpopulation sind nicht vorhanden. Folglich ist unklar, ob im Interventionsarm der Teilpopulation noch weitere UEs bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, die nicht in Anhang 4-G dargestellt wurden.

Damit liegen für die relevante Teilpopulation keine vollständigen UE-Auswertungen vor und die in Anhang 4 G vorliegenden UE-Auswertungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Begleitbehandlung gegen Übelkeit und Erbrechen (Interventionsarm)

Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten vor jeder Dosis Trastuzumab deruxtecan ein Kombinationsschema aus zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT3-Rezeptorantagonist und / oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen [8]. Die Notwendigkeit zur antiemetischen Behandlung vor jeder Dosis Trastuzumab deruxtecan mit dem in der Fachinformation genannten Kombinationsschema wurde erst mit Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 27.04.2022 aufgenommen. Es ist unklar, weshalb die notwendige antiemetische Behandlung erst mit Amendment 3 des Studienprotokolls aufgenommen wurde. Insgesamt erhielten im Interventionsarm der Gesamtpopulation 74 % aller Patientinnen und Patienten einen 5-HT3-Rezeptorantagonisten. Aus den Angaben in den Studienunterlagen ist jedoch nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dexamethason als antiemetische Behandlung erhielten. Angaben zum Einsatz von NK1-Rezeptorantagonisten liegen nicht vor. Diese Angaben sind aber für die Einschätzung erforderlich. Somit ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm insgesamt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation antiemetisch behandelt wurden. Daher ist nicht beurteilbar, inwieweit sich eine nicht durchgeführte antiemetische Prophylaxe auf die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen auswirkt.

Vorbehandlung zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen (Kontrollarm)

Laut Fachinformation müssen alle Patientinnen und Patienten vor der Anwendung mit Paclitaxel mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden, um Überempfindlichkeitsreaktionen vorzubeugen [9]. Gemäß Studienprotokoll war eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen nicht vorgesehen. In den Studienunterlagen liegt auch keine separate Darstellung der Begleitbehandlungen für die Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation vor. Es ist daher unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten der Teilpopulation im Kontrollarm mit den genannten Wirkstoffen zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen behandelt wurden. Inwieweit sich eine nicht durchgeführte Vorbehandlung auf die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen auswirkt, ist ebenfalls unklar.

Gesamtfazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aus der Studie DESTINY-Breast06 nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum

Kontrollarm als Therapie festgelegt wurde. Für diese relevante Teilpopulation fehlen jedoch die Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf, Folgetherapien, Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, und Subgruppenanalysen. Aufgrund dieser fehlenden Angaben zum Studienverlauf und Rückläufen der Fragebogen ist nicht einschätzbar, ob die Daten für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet sind und welche die relevante Auswertung ist (erstmalige oder bestätigte Verschlechterung). Zudem sind die Daten zu den Nebenwirkungen für die Teilpopulation unvollständig, sodass auch für diese Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben der relevanten Teilpopulation liegen in Anhang 4-G des Dossiers geeignete Daten vor und das Ergebnis ist ergänzend in I Anhang B dargestellt. Es zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die im Dossier vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan ableiten zu können.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Trastuzumab deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene ^b mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt ^c	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doxorubicin oder ▪ Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder ▪ Epirubicin oder ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen) oder ▪ Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist.</p> <p>d. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bardia A, Hu X, Dent R et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391(22): 2110-2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086>.
3. AstraZeneca. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06); study D9670C00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
4. AstraZeneca. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose [online]. [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26.
5. AstraZeneca. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06) [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516653-44-00>.
6. AstraZeneca. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06) [online]. 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425>.
7. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38(12): 1346-1366. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>.
8. Daiichi-Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2022 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf.

11. O'Shaughnessy J, Brezden-Masley C, Cazzaniga M et al. Prevalence of germline BRCA mutations in HER2-negative metastatic breast cancer: global results from the real-world, observational BREAKOUT study. *Breast Cancer Res* 2020; 22(1): 114.
<https://doi.org/10.1186/s13058-020-01349-9>.
12. Tesch H, Muller V, Wockel A et al. Update Breast Cancer 2020 Part 4 - Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(11): 1115-1122. <https://doi.org/10.1055/a-1270-7481>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung [online]. [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. [Zugriff: 01.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((Advanced OR Metastatic OR Malignant OR Metastasis) AND Breast Neoplasms) [Condition] AND (trastuzumab deruxtecan OR DS-8201a) [Intervention/treatment]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(trastuzumab deruxtecan*) OR DS-8201a OR DS8201a OR (DS 8201a)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
trastuzumab deruxtecan, DS-8201a, DS8201a

I Anhang B Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (relevante Teilpopulation)

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan		Paclitaxel		Trastuzumab deruxtecan vs. Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
DESTINY-Breast06					
Mortalität					
Gesamtüberleben	67	32,5 [19,9; n. b.] 26 (38,8)	68	23,5 [15,4; 30,1] 36 (52,9)	0,61 [0,36; 1,02]; 0,059
a. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) beschrieben.

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

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

*Patient*innen, die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-low Tumorstatus aufweisen, definiert durch einen Wert von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, oder einen HER2-ultralow Tumorstatus, definiert als IHC 0 mit Membranfärbung (IHC >0<1+), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von T-DXd).*

Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu® beträgt 5,4 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Prämedikation

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

je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen

Dosisanpassungen

Gemäß den in der Fachinformation von T-DXd aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu® erfordern. Die Dosis von Enhertu® darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

*Es liegen Berichte über Fälle von ILD und/oder Pneumonitis unter Enhertu® vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von T-DXd). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation einer Pneumologin oder eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Corticosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu® muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 3-12 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Corticosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage*

fortzusetzen. Anschließend ist die Corticosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu® muss bei Patient*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd). Patient*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd).

Neutropenie

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

Linksventrikuläre Dysfunktion

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Vor Beginn der Enhertu®-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA [multigated Akquisition] Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu® dauerhaft abzusetzen. Enhertu® muss bei Patient*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 3-12/Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von T-DXd).

Embryofetale Toxizität

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

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

*Patient*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion*

*Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patient*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Enhertu® bei Patient*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation von T-DXd).*

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Verteilungs-modalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf folgendes ab:

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.18
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.21
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.21
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.22
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.23	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.23
II 2.2 Verbrauch.....	II.24
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.24
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.24
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.25
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.27
II 2.7 Versorgungsanteile	II.29
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.30
II 4 Literatur	II.31

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 3.....	II.10
Tabelle 2: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 4.....	II.11
Tabelle 3: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 5.....	II.12
Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.22
Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.27

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGMT	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CDK	Cyclin-dependent Kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IHC	Immunhistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
M2Q	mindestens 2 Quartale
nab	albumingebundene Nanopartikel-Formulierung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEG	Polyethylenglycol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Trastuzumab deruxtecan gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor(HR)-positivem, Humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom angewendet, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt.

Auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen(BRCA)1/2-Mutation angezeigt ist.

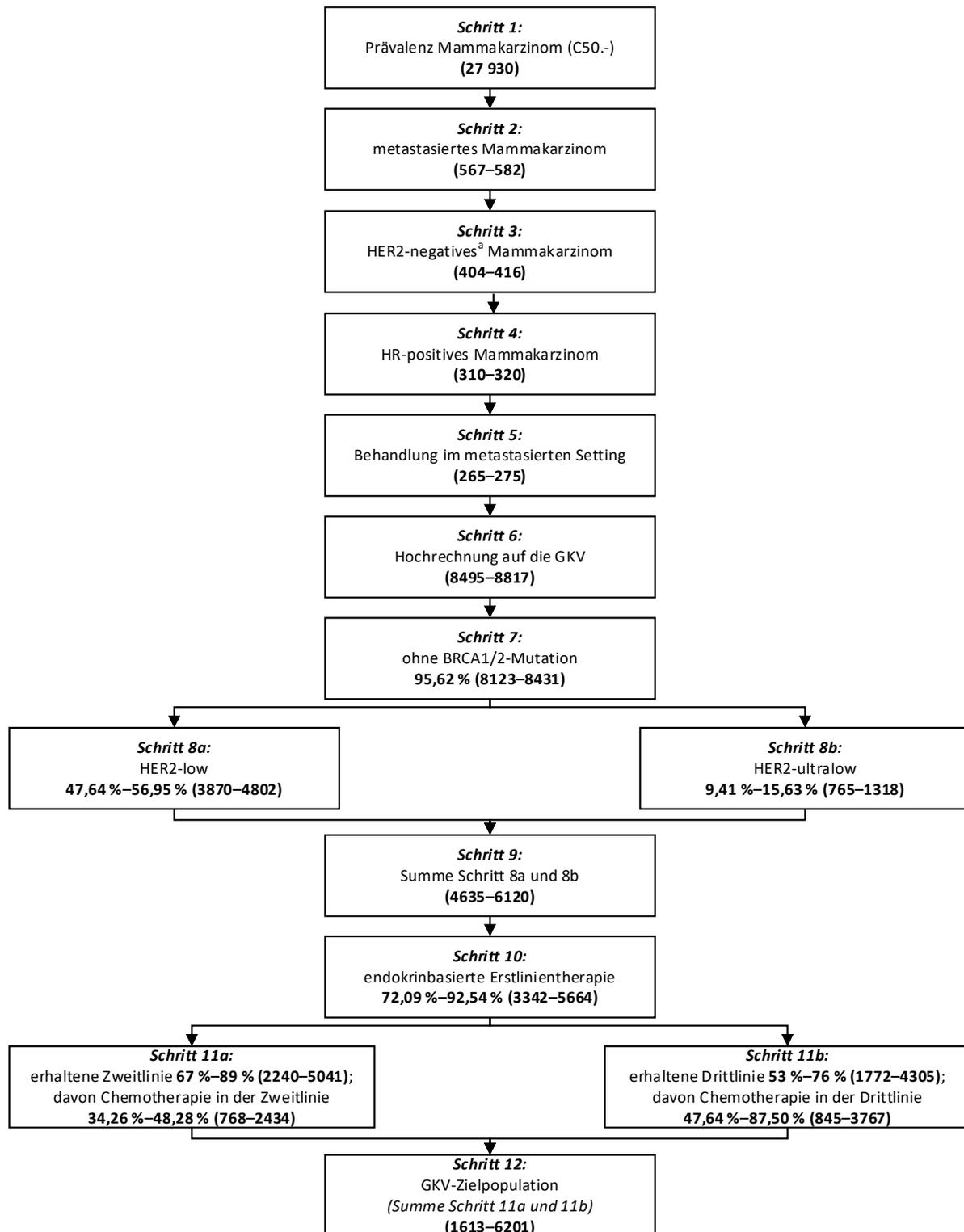
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die endokrine Therapieoptionen ausgeschöpft sind, lediglich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung stehen. Daher besteht laut pU aufgrund von chemotherapieassoziierten Toxizitäten ein therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) liefert der pU 2 Ansätze (A [auf Basis einer literaturbasierten Herleitung] und B [auf Basis einer Routinedatenanalyse sowie von Literatur]). Für seine Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation verwendet der pU jedoch ausschließlich Ansatz B. Die zugehörigen Schritte werden in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt fett gedruckt in Klammern
 a. klassische Einteilung: umfasst sowohl HER2-negativ als auch HER2-low sowie HER2-ultralow
 BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler
 Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis

Die Herleitung der Patientenzahlen basiert zunächst in den Schritten 1 bis 6 auf einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2]. Zum Zeitpunkt der Analyse enthielt die DADB Abrechnungsdaten von 15 Krankenkassen zu ca. 4,1 Millionen GKV-Versicherten. Der Erhebungszeitraum wurde von 2014 bis 2022 definiert.

Schritt 1: Prävalenz Mammakarzinom (C50.-)

Zunächst schließt der pU die Versicherten ein, die mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder 2 stationäre Nebendiagnosen in mindestens 2 Quartalen (M2Q) innerhalb von 365 Tagen in den Berichtsjahren 2014 bis 2022 mit dem folgenden Code gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufweisen:

- C50.- (Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma])

Anschließend bildet der pU aus der Anzahl der Versicherten mit einer Mammakarzinom-Diagnose (C50.-) in den Jahren 2018 bis 2022 einen Mittelwert, den er auch für das Jahr 2025 ansetzt. Der pU weist für das Jahr 2025 so eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 27 930 Patientinnen und Patienten mit einer Mammakarzinom-Diagnose aus.

Schritt 2: metastasiertes Mammakarzinom

Dem pU zufolge wurden in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom identifiziert. Für die Patientinnen und Patienten mit einer neu aufgetretenen Metastasen-Diagnose musste mindestens ein vollversichertes Beobachtungsjahr ohne Metastase vor der Diagnose der 1. Metastase vorliegen. Dazu bestimmt der pU zunächst die folgenden Aufgreifkriterien:

- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen oder 2 stationäre Nebendiagnosen in mindestens 2 Quartalen innerhalb von 365 Tagen oder
- wenn die Patientinnen und Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der 1. Metastasen-Diagnose verstarben, war die Dokumentation von 1 stationären Diagnose oder 1 gesicherten ambulanten Diagnose ausreichend

Für die Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Mammakarzinom berücksichtigt der pU außerdem die folgenden ICD-10-GM-Codes:

- C77.- (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten), exklusive: C77.3 (Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität) und C77.9 (Lymphknoten, nicht näher bezeichnet)

- C78.- (Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane)
- C79.- (Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen)

Für seine Hauptanalyse (obere Grenze) berücksichtigt der pU die oben genannten ICD-10-Codes, für die zusätzliche Durchführung einer restriktiven Sensitivitätsanalyse (untere Grenze) verwendet der pU nur die beiden letztgenannten ICD-10-GM-Codes (C78.- und C79.-) als Aufgreifkriterien.

Anschließend bildet der pU aus der Anzahl der Versicherten mit den Diagnosen der entsprechenden ICD-10-Codes der Hauptanalyse sowie der Sensitivitätsanalyse eine Spanne. Er berechnet sowohl in der unteren als auch in der oberen Grenze den Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022. Der pU weist so für das Jahr 2025 eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 567 bis 582 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom aus.

Schritt 3: HER2-negatives¹ Mammakarzinom

Um die Patientinnen und Patienten mit einem HER2-negativen¹ Mammakarzinom zu identifizieren, schließt der pU jene Patientinnen und Patienten aus, die mit einem gegen HER2 gerichteten Wirkstoff innerhalb der Berichtsjahre 2014 bis 2022 nach der 1. Mammakarzinom-Diagnose behandelt wurden. Diese wurden laut pU über die folgenden Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes² sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert, da diese laut pU zum Zeitpunkt des Endes der Datenbankerhebung im Jahr 2022 ausschließlich für das HER2-positive Mammakarzinom zugelassen waren (siehe Tabelle 1).

¹ klassische Einteilung: umfasst sowohl HER2-negativ als auch HER2-low sowie HER2-ultralow

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2022 [3].

Tabelle 1: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 3

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Lapatinib	L01XE07, L01EH01	–
Neratinib	L01XE45, L01EH02	6-00c.b
Pertuzumab	L01XC13, L01FD02	6-007.9
Pertuzumab/Trastuzumab	L01XY02, L01FY01	–
Trastuzumab	L01XC03, L01FD01	6-001.k, 6-001.m, 6-001.7, 8-012.h
Tucatinib	L01EH03	6-00f.k
Trastuzumab emtansin	L01XC14, L01FD03	6-007.d
Trastuzumab deruxtecan	L01XC41, L01FD04	6-00f.j
Sacituzumab govitecan	L01FX17	6-00f.8

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Anschließend bildet der pU erneut aus der Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2018 bis 2022 mit einem der in Tabelle 1 genannten Wirkstoffe behandelt wurden, den Mittelwert und weist so für das Jahr 2025 eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 404 bis 416 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem¹ metastasiertem Mammakarzinom aus.

Schritt 4: HR-positives Mammakarzinom

In diesem Schritt schränkt der pU auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die in den Berichtsjahren 2018 bis 2022 mindestens 1 endokrine Therapie entweder in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor oder als Monotherapie erhalten haben und bildet anschließend den Mittelwert aus den resultierenden Patientenzahlen. Die Patientinnen und Patienten greift der pU über die folgenden Wirkstoffe und zugehörigen ATC-Codes bzw. OPS auf (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 4

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Abemaciclib	L01XE50, L01EF03	6.00b.0
Palbociclib	L01XE33, L01EF01	6-009.j
Ribociclib	L01XE42, L01EF02	6-00a.f
Tamoxifen	L02BA01	–
Fulvestrant	L02BA03	–
Anastrozol	L02BG03	–
Letrozol	L02BG04	–
Exemestan	L02BG06	–
Leuprorelin	L02AE02	–
Goserelin	L02AE03	–
Triptorelin	L02AE04	–

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Unter Berücksichtigung dieser Aufgreifkriterien gibt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 310 bis 320 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5: Behandlung im metastasierten Setting

Zunächst ermittelt der pU in diesem Schritt die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Verschreibung im metastasierten Setting, also innerhalb von 365 Tagen nach ihrer 1. Metastasen-Diagnose, erhalten haben. Dies greift er über die folgenden Wirkstoffe und zugehörigen ATC-Codes bzw. OPS auf (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 5
 (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Abemaciclib	L01XE50, L01EF03	6.00b.0
Palbociclib	L01XE33, L01EF01	6-009.j
Ribociclib	L01XE42, L01EF02	6-00a.f
Tamoxifen	L02BA01	–
Fulvestrant	L02BA03	–
Anastrozol	L02BG03	–
Letrozol	L02BG04	–
Exemestan	L02BG06	–
Leuprorelin ^a	L02AE02	–
Goserelin ^a	L02AE03	–
Triptorelin ^a	L02AE04	–
Carboplatin	L01XA02	–
Cisplatin	L01XA01	–
Cyclophosphamid	L01AA01	–
Epirubicin	L01DB03	–
Capecitabin	L01BC06	–
Bevacizumab	L01XC07, L01FG01	6-002.9, 8-013.9
Gemcitabin	L01BC05	6-001.1, 8-012.5
Vinorelbin	L01CA04	–
Mitoxantron	L01DB07	–
Eribulin	L01XX41	6-006.5
Vinblastin	L01CA01	–
Vincristin	L01CA02	–
Mitomycin	L01DC03	–
Methotrexat	L01BA01	–
5-Fluorouracil	L01BC02, L01BC52	–
Doxorubicin	L01DB01	6-001.b, 6-002.8, 8-012.q
Docetaxel	L01CD02	6-002.h, 8-013.h
Paclitaxel	L01CD01	6-001.f, 6-005.d, 8-83b.03/ .04/ .05/ .06
unspezifische Chemotherapie ^b	-	8-542/3/4
Talazoparib	L01XX60, L01XK04	6-00d.j
Olaparib	L01XX46, L01XK01	6-009.0
Atezolizumab	L01XC32, L01FF05	6-00a.1
Pembrolizumab	L01XC18, L01FF02	6-009.3
Everolimus	L01XE10, L01EG02, L04AA18	6-005.8, 8-83b.0b/ .02
Elacestrant	L02BA04	–

Tabelle 3: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe in Schritt 5 (mehreseitige Tabelle)

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Capiversatib	L01EX27	–
Alpelisib	L01EM03	6-00d.2

a. nur in Verbindung mit einer anderen endokrinbasierten Therapie
b. Sonder-PZN für zytostatische Zubereitungen: 09999092, 06460866, 06460872

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; PZN: Pharmazentralnummer

Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU – ebenfalls basierend auf dem Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022 – zunächst eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 270 bis 280 Patientinnen und Patienten.

Zudem gibt der pU an, nur jene Patientinnen und Patienten aufzugreifen, bei denen eindeutig zugeordnet werden kann, dass ihre Therapie im metastasierten Setting erfolgt ist. Dazu wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen die Therapie bereits mehr als 90 Tage vor der 1. Metastasierung gestartet wurde, sowie jene, bei denen die Therapie 90 Tage nach der 1. Metastasierung nicht gewechselt bzw. nie geändert wurde. Auf Basis dieser weiteren Ausschlusskriterien ermittelt der pU – ebenfalls basierend auf der Berechnung des Mittelwertes der Jahre 2018 bis 2022 – eine Anzahl von – bezogen auf die Stichprobe – 265 bis 275 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Hochrechnung auf die GKV

Zunächst bestimmt der pU die nach Alters- und Geschlechtsgruppen definierten Hochrechnungsfaktoren für die Berichtsjahre 2014 bis 2022. Die Hochrechnungsfaktoren setzten sich laut pU jeweils aus dem Quotienten der Anzahl der GKV-Versicherten je Jahr und der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der DADB [2] mit Krankenversicherungsschutz in der Mitte desselben Kalenderjahres (01.07.JJJJ) sowie mit Krankenversicherungsschutz im gesamten Vorjahr zusammen.

Der pU berechnet den Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022 und setzt diesen für das Jahr 2025 an. Somit gibt der pU eine auf das Jahr 2025 hochgerechnete Anzahl in der GKV von 8495 bis 8817 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 7: ohne BRCA1/2-Mutation

Der pU schließt in diesem Schritt diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die eine BRCA1/2-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt II 1.1).

Hierfür zieht der pU eine Analyse des PRAEGNANT-Registers von Fasching et al. [4] heran. In das multizentrische Register wurden zwischen Juli 2014 und März 2018 insgesamt 2647

Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom aufgenommen. Davon wiesen 1461 – mit vollständigen Informationen zum molekularen Subtyp – einen HR-positiven, HER2-negativen¹ Rezeptorstatus auf. Der pU entnimmt der Publikation eine Anzahl von 64 Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativen¹ Rezeptorstatus sowie mit einer BRCA1/2-Mutation [4]. Diese setzt er ins Verhältnis zu jenen (1461) mit HR-positivem, HER2-negativen¹ Rezeptorstatus und berechnet so einen Anteil von 4,38 % für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation.

Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass 95,62 % der Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativen¹ Rezeptorstatus keine BRCA1/2-Mutation aufweisen. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf das Ergebnis von Schritt 6 und ermittelt so eine Anzahl von 8123 bis 8431 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2025 ohne BRCA1/2-Mutation.

Schritt 8: HER2-low oder HER2-ultralow

Der pU schränkt auf Patientinnen und Patienten mit HER2-low (Schritt 8a) oder HER2-ultralow (Schritt 8b) Mammakarzinom ein.

Schritt 8a: HER2-low

In diesem Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen HER2-low-Rezeptorstatus aufweisen und gibt hierfür eine Spanne von 47,64 % bis 56,95 % an.

Die untere Grenze ermittelt der pU auf Basis einer Publikation von Gampenrieder et al. [5] zu einer Auswertung des multizentrischen österreichischen Registers zu metastasierten Mammakarzinomen der Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie (AGMT). Im Register waren 1729 Patientinnen und Patienten mit auswertbaren Daten zum Stand 15.11.2020 eingeschlossen, bei denen zwischen November 2000 und August 2020 ein metastasiertes Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Der pU beschreibt, dass 1058 Patientinnen und Patienten einen HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus aufwiesen, wovon wiederum bei 504 (47,64 %) von ihnen der Rezeptorstatus HER2-low (Immunhistochemie[IHC]-Status 1+ oder 2+ und In-situ-Hybridisierung[ISH]-negativ) war.

Die obere Grenze entnimmt der pU einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) nach IHC-Status zu Mammakarzinomerkrankungen, die von 1998 bis 2020 im Einzugsgebiet des TRM aufgetreten sind [6]. Der Auswertung ist zu entnehmen, dass von 50 389 (eigene Berechnung) HR-positiven Fällen, die zusätzlich einen IHC-Wert von 0 bis 2 aufwiesen, bei 28 695 (eigene Berechnung; 56,95 %) ein IHC-Wert von 1 oder 2 vorlag.

Der pU überträgt die Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 7 und ermittelt so eine Anzahl von 3870 bis 4802 Patientinnen und Patienten mit einem HER2-low Mammakarzinom in der GKV im Jahr 2025.

Schritt 8b: HER2-ultralow

In diesem Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem HER2-ultralow-Rezeptorstatus und gibt hierfür eine Spanne von 9,41 % bis 15,63 % an.

Die untere Grenze des Anteilswerts ermittelt der pU auf Basis der Publikation von Viale et al. [7,8]. In der Publikation wurden erwachsene Patientinnen und Patienten aus 10 Ländern im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 mit inoperablem oder metastasiertem HER2-negativen¹ Mammakarzinom eingeschlossen. Einem der Publikation zugehörigen Supplement [7,8] zu einer deutschen Subgruppe mit 85 Patientinnen entnimmt der pU, dass von den HR-positiven Patientinnen insgesamt 8 den Rezeptorstatus HER2-ultralow (IHC 0 mit Membranfärbung) aufwiesen. Dies entspricht einem Anteilswert von 9,41 %.

Die obere Grenze entnimmt der pU einem Poster von Mathiot et al. [9]. In der zugrunde liegenden Auswertung wurden insgesamt 320 Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom in 1 Zentrum in Frankreich zwischen Januar 2016 und Februar 2023 eingeschlossen, die eine Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie erhalten haben. Davon wiesen 50 (15,63 %) den Rezeptorstatus HER2-ultralow (IHC 0 mit schwacher oder partieller Membranfärbung bei ≤ 10 % der Tumorzellen) auf.

Der pU überträgt die Spanne ebenfalls auf das Ergebnis aus Schritt 7 und ermittelt so eine Anzahl von 765 bis 1318 Patientinnen und Patienten mit einem HER2-ultralow Mammakarzinom in der GKV im Jahr 2025.

Schritt 9: Summe aus den Schritten 8a und 8b

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Schritten 8a und 8b und weist so insgesamt eine Anzahl von 4635 bis 6120 Patientinnen und Patienten mit einem HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom in der GKV im Jahr 2025 aus.

Schritt 10: endokrinbasierte Erstlinientherapie

Mit Bezug zum vorliegenden Anwendungsgebiet [1] bestimmt der pU nun zunächst die Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine endokrine Therapie erhalten haben. Hierfür gibt er eine Spanne von 72,09 % bis 92,54 % an.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Hartkopf et al. [10] heran, in der Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register dargestellt werden. Für den Erhebungszeitraum von Juli 2014 bis November 2022 liegen Daten zu insgesamt 2705 Patientinnen und ggf. Patienten mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom vor, die eine Erstlinientherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Von diesen erhielten 1950 (eigene Berechnung) Patientinnen und ggf. Patienten in der Erstlinie eine endokrine Monotherapie, eine endokrine Kombinationstherapie oder eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor; dies entspricht einem Anteil von 72,09 %.

Für die obere Grenze zieht der pU einen Bericht des OPAL-Registers zur Therapiestrategie zu insgesamt 1000 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom von iOMEDICO [11] heran. Für das Jahr 2021 lagen zu 201 Patientinnen und Patienten Daten zur Erstlinientherapie in der metastasierten Situation vor. Von ihnen erhielten 186 (eigene Berechnung) in der Erstlinie eine endokrine Therapie oder eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor; dies entspricht einem Anteil von 92,54 %.

Der pU überträgt die Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 9 und ermittelt so eine Anzahl von 3342 bis 5664 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2025, die in der Erstlinie eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben.

Schritt 11: Chemotherapie in weiteren Therapielinien

Mit Bezug auf das Anwendungsgebiet [1] führt der pU aus, dass Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten in Betracht kommt, die in der metastasierten Situation mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben und für die in der nächsten Therapielinie eine endokrine Therapie nicht infrage kommt. Laut pU ist daher für diese Patientinnen und Patienten in der Zweit- bzw. Drittlinie eine Chemotherapie angezeigt. Dies operationalisiert der pU in den Schritten 11a (Chemotherapie in der Zweitlinie) und 11b (Chemotherapie in der Drittlinie), die nachfolgend beschrieben werden.

Schritt 11a: erhaltene Zweitlinie, davon Chemotherapie in der Zweitlinie

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten nun auf diejenigen ein, die nach einer endokrinen Therapie in der metastasierten Situation nicht für eine weitere endokrine Therapie als nächste Therapielinie infrage kommen. Dabei bestimmt der pU zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, und gibt dann an, wie viele von ihnen eine Chemotherapie in der Zweitlinie bekommen.

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, verweist der pU auf die Ergebnisse einer prospektiven deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) von Fietz et al. [12]. Die Publikation enthält Angaben zu 1395 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die im Zeitraum der Jahre 2007 bis 2015 zum Zeitpunkt des Starts der Erstlinientherapie im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Von diesen Patientinnen wiesen 754 einen HR-positiven, HER2-negativen¹ Rezeptorstatus auf. Für die Anteilswerte der jeweiligen Therapielinie in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus beziehen sich die Angaben des pU auf 445 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem¹ Rezeptorstatus. Durch computerbasiertes, grafisches Ablesen haben dem pU zufolge 67 % der Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die in der Erstlinie palliativ behandelt wurden, eine weitere systemische Therapie (Chemotherapie oder endokrine Therapie) in der Zweitlinie erhalten. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU

für die untere Grenze. Zudem liest er aus der Publikation seiner Angabe nach erneut computerbasiert grafisch ab, dass weitere 22 % der Patientinnen in der Zweitlinie nicht mehr nachverfolgbar waren oder für sie eine Zweitlinientherapie potenziell infrage kam. Für die obere Grenze addiert der pU diesen Anteilswert zu dem Anteilswert der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 89 % als obere Grenze an. Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 10 und ermittelt so im Zwischenschritt zunächst eine Anzahl von 2240 bis 5041 Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben.

Anschließend bestimmt der pU – ausgehend von den Patientenzahlen im Abschnitt zuvor – den Anteilswert für diejenigen Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinie eine Chemotherapie erhalten. Hierfür zieht der pU in der unteren Grenze erneut die Publikation von Hartkopf et al. [10] (siehe Schritt 10) heran. Von 1792 (eigene Berechnung) Patientinnen und ggf. Patienten mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben, erhielten 614 eine Chemotherapie bzw. eine andere Therapie. Dies entspricht einem Anteilswert von 34,26 %. Für die obere Grenze zieht der pU erneut den Bericht des OPAL-Registers [11] (siehe Schritt 10) heran. Hierbei bezieht er sich auf eine Auswertung zu 29 Patientinnen und Patienten, die bis zum Jahr 2021 ihre Erstlinientherapie begonnen haben und im Jahr 2023 eine Zweitlinientherapie mit einer Chemotherapie gestartet haben. Auf dieser Basis ermittelt der pU einen Anteilswert von 48,28 % (14 von 29) für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die in der Zweitlinie eine Chemotherapie erhalten haben. Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus dem Abschnitt zuvor und ermittelt so abschließend für diesen Schritt eine Anzahl von 768 bis 2434 Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinie eine Chemotherapie erhalten haben.

Schritt 11b: erhaltene Drittlinie, davon Chemotherapie in der Drittlinie

Nun grenzt der pU in diesem Schritt auf Patientinnen und Patienten ein, die bereits mehr als eine endokrine Therapie erhalten haben und zudem als nächste Therapielinie nicht für eine endokrine Therapie infrage kommen. Dies operationalisiert er über den Anteil derjenigen, die in der Drittlinie eine Chemotherapie erhalten. Der pU geht dabei analog zu seinem Vorgehen in Schritt 11a vor.

Zunächst bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten. Dazu zieht er erneut die Auswertung des TMK von Fietz et al. [12] (siehe Schritt 11a) heran. Auf Basis der Auswertung ermittelt der pU einen Anteilswert von 53 % für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die eine Drittlinientherapie (Chemotherapie oder endokrine Therapie) erhalten haben. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für die untere Grenze. Zudem liest er aus der Publikation computerbasiert grafisch ab, dass weitere 23 % der Patientinnen und Patienten in der Drittlinie nicht mehr nachverfolgbar waren oder

für sie eine Drittlinientherapie potenziell infrage kam. Für die obere Grenze addiert der pU diesen Anteilswert zu dem Anteilswert der unteren Grenze und gibt als Ergebnis 76 % als obere Grenze an. Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus Schritt 10 und ermittelt so im Zwischenschritt zunächst eine Anzahl von 1772 bis 4305 Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten haben.

Anschließend bestimmt der pU – ausgehend von den Patientenzahlen im Abschnitt zuvor – den Anteilswert für diejenigen Patientinnen und Patienten, die in der Drittlinie eine Chemotherapie erhalten. Hierfür zieht der pU in der unteren Grenze erneut die Publikation von Hartkopf et al. [10] (siehe Schritt 11a) heran. Von 1270 (eigene Berechnung) Patientinnen und ggf. Patienten mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativen¹ Mammakarzinom, die eine Drittlinientherapie erhalten haben, erhielten 605 eine Chemotherapie bzw. eine andere Therapie. Dies entspricht einem Anteilswert von 47,64 %. Für die obere Grenze zieht der pU erneut den Bericht des OPAL-Registers [11] (siehe Schritt 11 a) heran. Hierbei bezieht er sich auf eine Auswertung zu 24 Patientinnen und Patienten, die bis zum Jahr 2021 ihre Erstlinientherapie begonnen haben und im Jahr 2023 eine Drittlinientherapie mit einer Chemotherapie gestartet haben. Auf dieser Basis ermittelt der pU einen Anteilswert von 87,50 % (21 von 24) für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem¹ Mammakarzinom, die in der Drittlinie eine Chemotherapie erhalten haben. Diese Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahl aus dem Abschnitt zuvor und ermittelt so abschließend für diesen Schritt eine Anzahl von 845 bis 3767 Patientinnen und Patienten, die in der Drittlinie eine Chemotherapie erhalten haben.

Schritt 12: GKV-Zielpopulation

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Schritten 11a und 11b und weist so insgesamt eine Anzahl von 1613 bis 6201 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, methodisch jedoch nur bedingt nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer tendenziellen Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU bei seiner Herleitung basierend auf der Auswertung der DADB [2] ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und ebenfalls im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan infrage kommen, werden durch dieses Vorgehen nicht aufgegriffen.

Im Folgenden werden weitere kritische Aspekte zur Herleitung der Patientenzahlen adressiert.

Zu Schritt 2: metastasiertes Mammakarzinom

Der pU berücksichtigt zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom die ICD-10-GM-Codes C77.- (ohne C77.3 und C77.9 und nur im Rahmen seiner Hauptanalyse), C78.- sowie C79.-. Die vom pU berücksichtigte Auswahl an ICD-10-GM-Codes ist größtenteils nachvollziehbar, wobei unklar ist, ob in jedem Fall eine Metastasierung über eine ICD-10-Diagnose C77.-, C78.- oder C79.- dokumentiert wird. Es ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass unter dem vom pU nicht herangezogenen ICD-10-GM-Code C77.9 (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet) potenziell auch Fälle mit Metastasen aufzufinden sein können.

Zu Schritt 3: HER2-negatives¹ Mammakarzinom

Laut pU werden in diesem Schritt Wirkstoffe ausgewählt, die ausschließlich als Therapie für das HER2-positive Mammakarzinom im Jahr 2022 zugelassen sind. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der vom pU berücksichtigte Wirkstoff Sacituzumab govitecan gemäß der Fachinformation [13] für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem¹ – nicht jedoch HER2-positivem – Mammakarzinom zugelassen ist. Das Ausschließen der Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit diesem Wirkstoff erhalten haben, ist demnach nicht sachgerecht.

Zu den Schritten 7, 8, 10 und 11: unterschiedliche Zeiträume seit Metastasierung

Es ist unklar, inwiefern die Anteilswerte aus den Schritten 7, 8, 10 und 11 [4-12], die der pU auf Basis von Populationen ermittelt, die ihre Metastasen-Diagnose in vorangegangenen Jahren erhielten, übertragbar auf die Schritte zuvor sind. Ihnen liegen Patientinnen und Patienten zugrunde, bei denen im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasierung diagnostiziert wurde.

Zu Schritt 8a: HER2-low

Es besteht Unsicherheit bei den vom pU herangezogenen Anteilswerten für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-low-Mammakarzinom aus der Quelle Gampenrieder et al. [5]. Wie von den Autoren selbst angemerkt, wurde bei der Feststellung des Rezeptorstatus kein zentraler HER2-Diagnostest durchgeführt. Dies könne vor dem Hintergrund von Variabilität zwischen Pathologen einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Außerdem haben sich die diagnostische Technik und Interpretation im Laufe der Zeit leicht verändert. Daher ist unklar, ob das Mammakarzinom eines Teils der Patientinnen und Patienten bei Einsatz eines In-vitro-Diagnostik-Medizinprodukts mit CE-Kennzeichnung oder eines alternativen validierten Tests [1] abweichend klassifiziert worden wäre.

Zudem entnimmt der pU für die obere Grenze der Patientinnen mit HER2-low-Mammakarzinom Angaben aus einer Auswertung des TRM nach IHC-Status zu

Mammakarzinomerkrankungen [6]. Dabei wird ein HER2-low-Mammakarzinom mittels des IHC-Status 1 und 2 klassifiziert, das Kriterium ISH-negativ bleibt dabei unberücksichtigt.

Zu Schritt 8b: HER2-ultralow

Der vom pU ermittelte Anteilswert der unteren Grenze basierend auf der Publikation von Viale et al. [8] ist mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert aus einer – für epidemiologische Berechnungen – geringen Fallzahl bezogen auf die deutsche Subgruppe (n = 85). Des Weiteren ist auch der vom pU ermittelte Anteilswert der oberen Grenze basierend auf dem Poster von Mathiot et al. [9] mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert zum einen aus der örtlichen Einschränkung von rekrutierten Patientinnen aus lediglich 1 Zentrum und zum anderen daraus, dass die betrachteten Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-ultralow Mammakarzinom eine Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben. Dadurch ist eine Übertragung auf die Patientinnen und Patienten aus den Schritten zuvor mit Unsicherheit behaftet, da diese nicht nur Patientinnen und Patienten mit erhaltener Chemotherapie in der Erstlinie im metastasierten Setting umfassen.

Zu den Schritten 10 und 11: veränderte Therapielandschaft

Der Publikation von Hartkopf et al. [10] lässt sich entnehmen, dass den vom pU ermittelten Anteilswerten teilweise veraltete Daten zugrunde liegen. So wurden Patientinnen und ggf. Patienten ab dem Jahr 2014 rekrutiert. Da sich die Therapielandschaft seither verändert hat [14], können auch die Anteilswerte derer, die eine endokrinbasierte Erstlinientherapie erhalten, abweichen.

Zu den Schritten 11a und 11b: Chemotherapie in der Zweitlinie (11a) bzw. Drittlinie (11b)

Die vom pU ermittelten Anteilswerte derjenigen Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie bzw. Drittlinientherapie in den Schritten 11a und 11b – basierend auf der Auswertung des TMK von Fietz et al. [12] – sind unsicher. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass dieser Quelle [12] Anteilswerte für eine Chemotherapie in Abhängigkeit der Therapielinie zu entnehmen sind, die nicht ohne Weiteres auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind: Beispielsweise haben in der Erstlinie Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem¹ Rezeptorstatus zu 64 % eine Chemotherapie erhalten. Dazu sind die vom pU ermittelten Anteilswerte nicht uneingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 10 übertragbar, die eine endokrinbasierte Erstlinientherapie erhalten haben. Ferner ist unklar, inwieweit die Anteilswerte aus der Auswertung des TMK [12] mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 3 bis maximal 8 Jahren ab Beginn einer palliativen Erstlinientherapie auf die vom pU berechnete Ausgangsbasis (Patientinnen und Patienten mit einer im Betrachtungsjahr erstmalig aufgetretenen Metastasen-Diagnose) übertragbar sind. Außerdem ist unklar, wie der pU rechnerisch den Anteilswert der unteren Grenze in Schritt 11a (67 %) ermittelt.

Zusätzlich sei erwähnt, dass sich die Anteilswerte, die der pU auf Basis des OPAL-Registers [11] ermittelt, auf Patientinnen und Patienten beziehen, die bis zum Jahr 2021 ihre Erstlinientherapie erhalten haben und im Jahr 2023 ihre Zweit- bzw. Drittlinientherapie begonnen haben. Die vom pU ermittelten Anteilswerte können abweichen, wenn zusätzlich auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die ihre Zweit- bzw. Drittlinientherapie in einem anderen Jahr begonnen haben.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Um die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zu schätzen, zieht der pU zunächst Daten einer Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) mit einem Datenstand vom 05.09.2024 zu der Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen und Männern in den Jahren von 1999 bis 2022 heran [15]. Der pU entnimmt der Quelle [15] für das Jahr 2021 eine Anzahl von 75 581 Frauen und 748 Männern mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom und summiert beide Anzahlen (76 329; eigene Berechnung). Für das Jahr 2022 entnimmt er der Quelle [15] eine Anzahl von 74 512 Frauen und 694 Männern mit Mammakarzinom (in Summe 75 206; eigene Berechnung). Zur Berechnung einer jährlichen Wachstumsrate legt er als Startwert das Jahr 2021 sowie als Endwert das Jahr 2022 fest und berechnet so eine jährliche Änderungsrate von $-1,47\%$ über beide Geschlechter hinweg. Ausgehend von der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 (1613 bis 6201 Patientinnen und Patienten) überträgt er diese jährliche Änderungsrate nun fortlaufend auf die Jahre 2026 bis 2030 und prognostiziert so für das Jahr 2030 eine Anzahl von 1500 bis 5761 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt ^b	1613–6201	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan infrage kommen, werden durch dieses Vorgehen nicht aufgegriffen.
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Trastuzumab deruxtecan nicht für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation angezeigt ist.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus:
 - Doxorubicin oder
 - Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder
 - Epirubicin oder
 - Docetaxel (nur für Patientinnen) oder
 - Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)

Der pU liefert ausschließlich Kostenangaben zu Monotherapien. Er gibt korrekt an, dass prinzipiell auch Kombinationstherapien zum Einsatz kommen können. So sind zusätzlich Kombinationstherapien möglich, die laut Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [16] bei hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, fortgeschrittenen viszeralen Metastasen oder raschem Tumorwachstum durchgeführt werden sollten. Darüber hinaus wird sowohl in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit Stand von Juni 2021 [14] als auch von der DGHO [16] darauf hingewiesen, dass als Alternative zur Kombinationschemotherapie die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika möglich ist. Zu Therapien mittels sequenzieller Applikation macht der pU keine Angaben.

Zu Docetaxel liefert der pU keine Kostenangaben.

Die vom pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) dargestellten Angaben zu Trastuzumab deruxtecan sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Paclitaxel als albumingebundene Nanopartikel-Formulierung (nab), da diese Wirkstoffe als Monotherapie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Trastuzumab deruxtecan, Doxorubicin (Polyethylenglycol[PEG]-liposomale Formulierung) und Paclitaxel keine maximale Behandlungsdauer und /

oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist [1,17,18], wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,17-20].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Trastuzumab deruxtecan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,17-20]. Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, legt der pU die DuBois-Formel sowie die durchschnittlichen Körpermaße für erwachsene Frauen (69,2 kg, 165,8 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [21] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab deruxtecan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Zu den vom pU berücksichtigten Wirkstärken von Doxorubicin (100 mg und 150 mg) – jeweils nicht PEG-liposomale Formulierung – veranschlagt der pU jeweils einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht anzusetzen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Dadurch entstehen höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt. Losgelöst davon lässt sich für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal bzw. 3-mal 50 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen.
- Für Paclitaxel kombiniert der pU Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen etwas höhere Arzneimittelkosten, wenn ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert werden.
- Für Epirubicin kombiniert der pU zur Erreichung einer Dosis (inkl. Verwurf) von 160 mg zwar ebenfalls Präparate verschiedener Hersteller. Dies führt jedoch pro Gabe zu einer Abweichung der Arzneimittelkosten von lediglich 1 Cent.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen entnimmt [1,17-20], stellt er zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Trastuzumab deruxtecan liefert der pU Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen in Form einer Prämedikation, die laut Fachinformation [1] durchgeführt werden sollte. Es ist wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) unklar, ob die Prämedikation für alle Patientinnen und Patienten zwingend erforderlich ist.

Die vom pU angegebenen Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel sind weitgehend nachvollziehbar. Für Dexamethason (20 mg, Packungsgröße von 50 Tabletten) als Bestandteil der Prämedikation fallen jedoch höhere Kosten an als vom pU angegeben, da er einen Rabatt auf Basis des Festbetrags ansetzt, der nicht zu veranschlagen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Für Paclitaxel veranschlagt der pU außerdem Kosten für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten. Davon abweichend können stattdessen Kosten für eine ambulante Betreuung veranschlagt werden, die höher liegen [17].

Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin entstehen die vom pU für eine Infusionstherapie über mindestens 10 Minuten veranschlagten Kosten ggf. nicht, wenn diese Wirkstoffe über eine kürzere Zeit verabreicht werden [19,20]. Andernfalls können für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) auch Kosten für eine ambulante Betreuung veranschlagt werden, die höher liegen, sodass die Kosten für die Infusion insgesamt abweichen können [20].

Für die Wirkstoffe Trastuzumab deruxtecan, Doxorubicin (sowohl PEG- als auch nicht PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise die Überwachung von Laborwerten oder von kardiologischen Parametern, die sich aus den Fachinformationen [1,18-20] ergeben und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [22]. Bei den vom pU für Epirubicin herangezogenen Präparaten ist eine Verdünnung teilweise nicht zwingend notwendig, sofern es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt [19].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 5 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Trastuzumab deruxtecan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 102 906,64 € bis 103 271,13 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind – mit Ausnahme von Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) – (in der Größenordnung) plausibel. Für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) sind die Arzneimittelkosten für die vom pU vorgenommene Stückelung unterschätzt, da der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt, der nicht anzusetzen ist, da ein Solitärstatus besteht (siehe Abschnitt II 2.3).

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung) und Epirubicin abweichen. Für Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) und Paclitaxel entstehen höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle Wirkstoffe plausibel (siehe Abschnitt II 2.4). Dabei entfallen die Kosten gemäß Hilfstaxe für Epirubicin für den Fall, dass es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Trastuzumab deruxtecan	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt	100 821,86	344,78–709,27	1740,00	102 906,64–103 271,13	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus:						
Doxorubicin (nicht PEG-liposomale Formulierung)	siehe oben	1921,95–2885,41	41,50–91,30	500,00–1100,00	2463,45–4076,71	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU vorgenommene Stückelung unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) ^b		36 557,82	265,85	1300,00	38 123,67	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 5: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Epirubicin	siehe oben	4685,60– 5147,68	83,00– 132,80	1000,00– 1600,00	5768,60– 6880,48	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, wobei sie entfallen, sofern es sich um eine gebrauchsfertige Lösung handelt.
Docetaxel ^c		keine Angabe				–
Paclitaxel ^b		15 534,55	614,22	1740,00	17 888,77	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es entstehen höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom c. nur für Patientinnen</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; PEG: Polyethylenglycol; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Trastuzumab deruxtecan. Er geht davon aus, dass im Versorgungsalltag aufgrund von Präferenzen der Patientinnen und Patienten, Präferenzen der Ärztinnen und Ärzte sowie wegen Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen ein maximaler Marktanteil innerhalb der Zielpopulation nicht erreicht wird. Laut pU kann von einer überwiegenden Anwendung von Trastuzumab deruxtecan im ambulanten Bereich ausgegangen werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Daiichi Sankyo Europe. Fachinformation Enhertu. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [unveröffentlicht]. 03.2025.
2. Gesundheitsforen Leipzig. Assessment of the incidence of metastatic HR-positive, HER2-negative (IHC0, IHC1+, IHC2+/ISH-) breast cancer in Germany through health insurance claims data - STROSA report (Version 2) [unveröffentlicht]. 2025.
3. Medizinprodukte BfAu. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/Downloads/_node.html.
4. Fasching PA, Yadav S, Hu C et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer - Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. J Clin Oncol 2021; 39(15): 1619-1630. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01200>.
5. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. Breast Cancer Res 2021; 23(1): 112. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01492-x>.
6. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf.
7. Viale G, Basik M, Niikura N et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. ESMO Open 2023; 8(4): 101615. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101615>.
8. Viale G, Basik M, Niikura N et al. "Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer" - Supplement. ESMO Open 2023; 8(4): 101615. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101615>.
9. Mathiot L, Kerdraon O, Le Borgne F et al. Prevalence of HER2-ultralow subtype and outcome among patients with HR-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy. A real world single center study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2024.

10. Hartkopf AD, Walter CB, Kolberg HC et al. Attrition in the First Three Therapy Lines in Patients with Advanced Breast Cancer in the German Real-World PRAEGNANT Registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2024; 84(5): 459-469. <https://doi.org/10.1055/a-2286-5372>.
11. iOmedico. OPAL Registerplattform Mammakarzinom. Interim Report 6. Report for Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Database cut: 31.08.2023 [unveröffentlicht]. 2023.
12. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.05.014>.
13. Gilead. Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 16.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 4.4, 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
15. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
16. Wörmann B, Aebi S, Balic M et al. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
17. onkovis. Fachinformation Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 01/2023) [online]. 01.2023 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011956>.
18. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2023 [Zugriff: 15.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023524>.
19. onkovis. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 05.2020 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024378>.
20. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml [online]. 06.2023 [Zugriff: 15.07.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=6c52342f-71d8-4074-b747-64f87d0fc915>.

21. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

22. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.