

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

Pertuzumab (Perjeta[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Brustkrebs

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	23
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	102
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	110
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	110
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	120
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Datenquellen der Leitliniensuche	15
Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien	17
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Suche vom 22.02.2012.....	18
Tabelle 3-4: Adaptierte pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [1;9].....	28
Tabelle 3-5: UICC-Stadien für das Mammakarzinom [5]	28
Tabelle 3-6: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 [6].....	38
Tabelle 3-7: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht ICD-10 C50, Deutschland 2007-2008, je 100.000 [6]	38
Tabelle 3-8: UICC Stadienverteilung bei Brustkrebs bei Frauen in Schleswig-Holstein 2008. [56]	39
Tabelle 3-9: Überleben für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [27].....	40
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2002-2018.....	43
Tabelle 3-11: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen bei HER2-positivem, metastasiertem oder lokalrezidivierendem inoperablem Mammakarzinom in den Jahren 2013 - 2018.....	44
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel in Frage kommen, Prognose für 2013.....	45
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-21: Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen – Zugrundeliegende EBM-Kennziffern.....	80
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	82

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Pertuzumab, Prognose 2013:.....	91
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91
Tabelle 3-26: Aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs.....	92
Tabelle 3-27: Entwicklung der Zielpopulation, 2013 – 2018	93
Tabelle 3-28: HER2-Awarenesstracker Welle 1/2012: Verteilung der befragten Ärzte auf die Facharztgruppen und Sektoren [26]	96
Tabelle 3-29: HER2-Awarenesstracker Welle 1/2012: Regionale Verteilung der befragten Ärzte [26]	96
Tabelle 3-30: Informationen zum Risk-Management Plan (deutsche Übersetzung) [3]	111
Tabelle 3-31: Biomarkerstudie mit Pathologen Welle 1 und Welle 2 2012: Regionale Verteilung der befragten Pathologen [7].....	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Aktuell empfohlener HER2-Testalgorithmus [5]	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(p)TNM	(pathologic) Tumor – Node – Metastasis
Abs.	Absatz
AC	Anthrazyklin und Cyclophosphamid
AG	Aktiengesellschaft
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
amtl.	amtlich/e
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATA	Anti-therapeutische Antikörper
ATC Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code
ATC-Klasse	Anatomical Therapeutic Chemical Klasse
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
BKB	Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern
BKR	Krebsregister Bremen
BL	Bundesland
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA1	Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein
BRCA2	Breast Cancer Type 2 Susceptibility Protein
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CAP	College of American Pathologists
CATI	Computer Assisted Telephone Interview
CISH	Chromogene in-situ Hybridisierung
cm	Zentimeter
CMA	Canadian Medical Association Infobase
CSR	Clinical Study Report
d. h.	das heißt

DCO	Death Certificate Only
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt Deutschland
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch/e
e.V.	eingetragener Verein
eBC	Early Breast Cancer
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Echokardiogramm
EKNRW	Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen
EKS	Epidemiologisches Krebsregister Saarland
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogenrezeptor
ERBB 2	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
Exkl.	Exklusiv
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz In-Situ Hybridisierung
FSA	Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (engl.: Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
ggf.	Gegebenenfalls
GIN	Guidelines International Network
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg,

	Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	Körpergröße
Häm./Onko.	Hämato-Onkologische
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
i. d. R.	in der Regel
IFAK	IFAK Institut GmbH & Co. KG
IgG	Immunglobulin G
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-Situ Hybridisierung
IU	International Unit
IV	intravenös
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KHH	Hamburgisches Krebsregister
KHI	Kongestive Herzinsuffizienz
KOF	Körperoberfläche
KRRLP	Krebsregister Rheinland-Pfalz
KSH	Krebsregister Schleswig-Holstein
lang	Language
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVSD	Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
m ²	Quadratmeter
mBC	Metastatic Breast Cancer
MeSH	Medical Subject Heading
mg	Milligramm
mic	Microinvasion

ml	Milliliter
MMF	Medizinische Marktforschung Herdecke
MotHER	Herceptin Pregnancy Registry
MUGAScan	Herzbinnenraum-Szintigraphie (engl.: Multi Gated Acquisition Scan)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NEJM	New England Journal of Medicine
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
Niedergel.	Niedergelassen
Nr.	Nummer
OP	Operation
OS	Overall Survival
PDAT	Publication Date
PFS	Progressionsfreies Überleben
PgR	Progesteronrezeptor
PK	Pharmakokinetik
PSURs	Periodic Safety Update Reports
ptyp	Publication Type
PVC	PolyVinylChlorid
QuIP	Qualitätssicherungsinitiative
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SISH	Silver in situ hybridization
SmPC	Summary of Product Characteristics
Stk.	Stück
TMZ	Tumorzentrum Brandenburg
TRM	Tumorregister München

TNM	Tumor Node Metastasis
TTP	Time to Progression
TZM	Tumorzentrum München
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer / Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
vs	Versus
WHO	World Health Organization
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

„Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“[1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4)).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 14. Juni 2012 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2012-B-016, 14.6.2012). [2] Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt mitgeteilt:

„Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs hat der G-BA bestimmt: Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).“ Eine substanzspezifische Differenzierung der Taxane durch den G-BA erfolgt nicht. Entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse betrachtet der G-BA die Kombinationen von Trastuzumab mit Docetaxel bzw. mit Paclitaxel als gleichwertig. In einem solchen Fall gilt gemäß §6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 5 VerfO: „Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt“. Allerdings besteht weder für Paclitaxel noch für Docetaxel ein Festbetrag. Bestehende Preisunterschiede werden seitens des G-BA als nicht ausreichend für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine der beiden Substanzen angesehen. [2]

Als Basis des Beratungsgesprächs war dem G-BA ein Vorschlag von Roche für eine Vergleichstherapie, inklusive einer umfangreichen, den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin folgenden, Begründung mit der Anforderung für die Beratung übermittelt worden.

Dabei wurde dem G-BA unter anderem dargestellt, dass sich, basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel, zeigen lässt, dass Patienten durch die Kombination von Trastuzumab mit Docetaxel insgesamt ein längeres Gesamtüberleben haben als Patienten, die mit der Kombination von Trastuzumab und Paclitaxel behandelt werden. [3;4]

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hatte der G-BA die Patientengruppe mit „HER2-positivem, lokal rezidiviertem inoperablem Brustkrebs“ zunächst ausgeklammert und zugleich im Beratungsgespräch angeboten, auch für diese Indikation die zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, sofern davon auszugehen ist, dass die Zulassung diese Patientengruppe umfassen wird.

Roche teilte mit dem Schreiben vom 11.10.2012 dem G-BA mit, dass von folgendem Anwendungsgebiet auszugehen ist:

„Perjeta[®] ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“

Daraufhin bestimmte der G-BA die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebses. [5]

Aus Sicht der Roche ergibt sich anhand in der VerFO definierten Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie des HER2-positiven, metastasierten oder des lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs, bei Patienten die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der G-BA bestimmte die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebses. [5]

Für die Patientengruppe mit HER2-positivem, lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ist aktuell keine weitere medikamentöse Therapie explizit zugelassen. Von daher kann dieses Kriterium bei der Bestimmung der ZVT für diese kleine Patientengruppe nicht zur Anwendung gebracht werden.

Die Strahlentherapie sowie auch die medikamentöse Therapie kann im Rahmen der GKV erbracht werden. Laut Anwendungsgebiet von Pertuzumab ist die Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs als Vortherapie nicht ausgeschlossen – anders als eine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung. Strahlentherapie und systemische Therapie stellen in dieser Situation keine konkurrierenden sondern komplementäre Therapiemodalitäten mit unterschiedlichen Therapiezielen dar.

Bisher liegen Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs weder zur Strahlentherapie noch zur medikamentösen Therapie vor.

Hinsichtlich der Evidenz stellte der G-BA in seiner Begründung für die Bestimmung der Strahlentherapie als ZVT für die Patientengruppe mit HER2-positivem, lokal

rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs fest: „Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach nationalen wie internationalen Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs...“. [5]

Roche stimmt dem G-BA zu, dass die verfügbare Evidenz für Therapien bei lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs sehr limitiert ist. Insbesondere für die Therapie von Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs liegt keine belastbare Evidenz zur Strahlentherapie vor. Die nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen den Einsatz von palliativen medikamentösen Therapien. [6-10] Die AGO Leitlinie und die NCCN Guideline empfehlen auch eine systemische Therapie mit Trastuzumab beim Rezidiv eines HER2 überexprimierenden, nicht resezierbaren Tumors. Alle Aussagen eint aber, dass sie sich, aufgrund der Datenlage, nur auf eine limitierte Evidenz stützen können.

Eine Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel beim HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs hat zum Ziel, nicht nur die lokale sondern auch die, für das Überleben entscheidende, systemische Erkrankung zu kontrollieren. Somit ist für diese Patientengruppe mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs eine palliative Behandlung indiziert, die sich von der systemischen Therapie der Patienten mit HER2-positiver Metastasierung nicht unterscheidet. [11] Auch die Zulassungsbehörde EMA betrachtet die Behandlung von lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs vergleichbar zu der Behandlung des metastasierten Brustkrebses. [12]

Aus Sicht der Roche ergibt sich anhand der in der Verfahrensordnung definierten Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie des HER2-positiven, metastasierten und auch des lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs, bei Patienten, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine Recherche nach medizinischen Leitlinien durchgeführt. Die nachfolgend beschriebene Informationsbeschaffung erfolgte im Februar 2012 im Zuge der Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA.

Fragestellung

Für welche medikamentösen Therapien liegen aus nationalen oder internationalen S2e- bzw. S3-Leitlinien seit 2007 die stärksten Empfehlungen für die Erstlinientherapie von Patienten

mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom vor? Die Limitierung auf den 5-Jahres Zeitraum erfolgte zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Stands des medizinischen Wissens und der Entwicklung der therapeutischen Optionen.

Datenquellen

Die Datenquellen für die Leitliniensuche sind in Tabelle 3-1 beschrieben.

Tabelle 3-1: Datenquellen der Leitliniensuche

Ziel	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Behandlung des metastasierten oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinoms
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2007	<p>Leitliniendatenbanken:</p> <p>AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)</p> <p>G-I-N (Guidelines International Network) (www.g-i-n.net)</p> <p>NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov)</p> <p>Canadian Medical Association Infobase (http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines)</p> <p>NHS Evidence (http://www2.evidence.nhs.uk/search-and-browse)</p> <p>Literaturdatenbanken:</p> <p>MEDLINE</p> <p>Fachspezifische Internetseiten:</p> <p>American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.: http://www.ago-online.de</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.: http://www.dgho.de</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: http://www.krebsgesellschaft.de</p> <p>European Society for Medical Oncology (ESMO): http://www.esmo.org</p>

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Suchbegriffe (siehe weiter unten), oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms, wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel / im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche von vorneherein auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet.

Suchbegriffe Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Suchbegriffe wurden bei den Recherchen herangezogen:

Deutsch:

#1 Brustkrebs

#2 Mammakarzinom

#3 Leitlinie

Englisch:

#4 Breast Cancer

#5 Mamma Carcinoma

#6 Guidance

#7 Guideline

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) und Publikationsjahr ab 2007 vorgenommen.

Auf einzelnen Seiten von Fachgesellschaften oder Organisationen wurde die entsprechende Seite zur Suche nach Leitlinien / Guidelines geöffnet. Auf der spezifischen Seite wurden die Begriffe „Brustkrebs“ oder „Mammakarzinom“ als Suchwort eingegeben.

Für die Suche in **Pubmed (Medline)** wurde folgender Suchstring verwendet:

#1 "breast cancer"[MeSH Terms] OR "carcinomas, human mammary"[MeSH Terms]

#2 "humans"[MeSH Terms] AND ("2007/01/01"[PDAT]: "present"[PDAT])

#3 English[lang] OR German[lang]

#4 (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])

#5 = #1 AND #2 AND #3 AND #4

Für die Suche nach relevanten Leitlinien wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um ein systematisches Vorgehen bei der Suche sowie der Selektion der Leitlinien zu gewährleisten.

Tabelle 3-2: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium E/A: Einschluss- / Ausschlusskriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Mammakarzinoms
Therapie [E2]	Medikamentöse Therapie
Studienart / Design / Auswertung [E3]	Alle Leitlinien ab S3/S2e gemäß der AWMF Klassifikation[13]
Sprache [E4]	Englisch oder Deutsch
Publikationsjahr [E5]	Publikation zwischen 2007 und 2012
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E5] [A6]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Information

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl Treffer pro durchsuchte Seite dokumentiert (siehe Tabelle 3-3). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand.

Nach diesem Screening auf Basis von Titel bzw. Abstract wurden die verbleibenden Leitlinien der unterschiedlichen Institutionen im Volltext gesichtet. Auf der Grundlage der synoptischen Darstellung wurden die Therapien herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden.

Generell wurde, wie oben dargestellt, bei der Formulierung der Suchbegriffe eine eher breit angelegte, sensitivitätsorientierte Strategie gewählt. Die Auswahl der spezifisch relevanten Quellen (bzw. deren relevanter Teile) wurde manuell durch Bewertung auf Basis der Volltexte hinsichtlich ihrer Kongruenz mit den Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt. Dies ermöglicht, angesichts der in Struktur und inhaltlichem Aufbau heterogenen Therapieempfehlungen, eine präzisere Identifikation und Einordnung der für das relevante Indikationsgebiet relevanten Aussagen.

Trefferanzahl und verwendete Leitlinien

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Suche vom 22.02.2012

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Selektion von Volltexten (von Hand)
Leitliniendatenbanken:			
AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)	#1 ODER #2	#95	#1 [KREIENBERG 2008] [14]
Canadian Medical Association Infobase (http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines)	#4 OR #5	#23	#0
G-I-N (Guidelines International Network) (www.g-i-n.net/)	#4 OR #5 #	#30 #	#1 [KREIENBERG 2008][14]
NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov)	#4 OR #5 #4 #5	#0 #21 #0	#0 #1 [NICE 2009][15] #0
NHS Evidence (http://www2.evidence.nhs.uk/search-and-browse)	#4 OR #5	#163	#2 [NICE 2009; SIGN 2005][15;16]
Literaturdatenbanken:			
MEDLINE	Siehe oben	#104	#4
Fachspezifische Internetseiten:			
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): http://www.ago-online.de	Einschränkung auf Leitlinien der Kommission „Mamma“ entsprechend der Suchmaske der Seite	#27	#2 [AGO 2011a; AGO 2011b][17;18]
American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org	Einschränkung auf „guidelines“ entsprechend der Suchmaske der Seite 1. Clinical tools and resources 2. Clinical practice guidelines/Breast cancer 3. Clinical evidence review	1. #0 2. #7 3. #0	#1 [VISVANATHAN 2009][19]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): http://www.dgho.de	Suche unter dem Menüpunkt Onkopedia Leitlinien, entsprechend der Suchmaske der Seite (http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/Solide_Tumoren/Mammakarzinom_der_Frau_und_Mammakarzinom_des_Mannes)	#2	#1 [DGHO 2011][20]

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Selektion von Volltexten (von Hand)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): http://www.krebsgesellschaft.de	Suche unter dem Menüpunkt „Leitlinien / Evidenzbasierte Leitlinien“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf „Mammakarzinom“	#1	#1 [KREIENBERG 2008][14]
European Society for Medical Oncology (ESMO) : http://www.esmo.org	Suche nach „education&research / ESMO clinical practice guidelines / breast cancer“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf „Mammakarzinom“	#3	#1 [CARDOSO 2011][21]
Die in der nachfolgenden Tabelle für die jeweilige Recherche angegebene Anzahl von Treffern in der Spalte „Selektion von Volltexten (von Hand)“ ist nicht um Doppelzählungen bereinigt. Einzelne Leitlinien können bei unterschiedlichen Recherchen als von Hand zu selektieren identifiziert worden sein. Im Verlauf der Selektion wurden diese doppelt erfassten Quellen bereinigt.			

Folgende Leitlinien wurden im Zuge der Suche im Februar 2012 als Volltext untersucht:

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 2011.1D. [18]

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Zielgerichtete Substanzen. 2011.1D. [17]

Álvarez López, I., de la Haba Rodríguez, J., Ruiz Simón, A. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. Clin Transl Oncol (2010) 12:719-723. [22]

Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2011; 22 Suppl 6:vi25-vi30. [21]

Carlson, R., Allred, D., Anderson, B. Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:122-192. [23]

Carlson, R., Allred, D., Anderson, B. Invasive Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:136-222. [24]

DGHO. Mammakarzinom der Frau. 2011. [20]

Kreienberg, R. Kopp, I., Albert, U. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. [14]

Manchon P., Borràs J., Ferro T. Breast Cancer OncoGuia. Clin Transl Oncol (2010) 12:113-137. [25]

National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2009 NICE clinical guideline; no. 81. [15]

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. December 2005 (Table 1 updated March 2007). SIGN guideline no. 84. [16]

Visvanathan K, Lippman SM, Hurley P, Temin S. American Society of Clinical Oncology (ASCO) clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. Journal of Clinical Oncology 2009; 115(1):132-134. [19]

Nach Volltext-Analyse wurden im Zuge der Suche im Februar 2012 folgende Leitlinien ausgeschlossen [Ausschlussgrund]:

Álvarez López, I., de la Haba Rodríguez, J., Ruiz Simón, A. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. Clin Transl Oncol (2010) 12:719-723. [22] Grund für den Ausschluss: [A3].

Carlson, R., Allred, D., Anderson, B. Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:122-192. [23] Grund für den Ausschluss: [A3].

Carlson, R., Allred, D., Anderson, B. Invasive Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:136-222. [24] Grund für den Ausschluss: [A3].

DGHO, Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): Mammakarzinom der Frau. 2011. [20] Grund für den Ausschluss: [A3].

Kreienberg, R. Kopp, I., Albert, U. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. [14] Grund für den Ausschluss: Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie wird z. Zt. überprüft. [A5].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. December 2005 (Table 1 updated March 2007). SIGN guideline no. 84. [16] Grund für den Ausschluss: Stand Dezember 2005, Empfehlungen werden derzeit aktualisiert. [A5].

Visvanathan K, Lippman SM, Hurley P, Temin S. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. Journal of Clinical Oncology 2009; 115(1):132-134. [19] Grund für den Ausschluss: [A6].

Folgende Leitlinien wurden in die Auswertung im Februar 2012 einbezogen:

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 2011.1D. [18]

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Zielgerichtete Substanzen. 2011.1D.[17]

Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22 Suppl 6:vi25-vi30. [21]

Manchon P., Borràs J., Ferro T. Breast Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol* (2010) 12:113-137. [25]

National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2009 NICE clinical guideline; no. 81. [15]

Seit der G-BA Beratung wurden einige einbezogene Therapieleitlinien aktualisiert:

- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 2012.1D. [6]
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Zielgerichtete Substanzen. 2012.1D. [7]
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. 2012.1D. [8]
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(suppl 7):vii11-vii19. [26]
- DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL. [9]
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2012. [10]
- NICE. Lapatinib or Trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2 Guidance TA257. 2012. [27]

Zusammenfassende Darstellung der Empfehlungen in den Leitlinien

Für die *Erstlinientherapie von Patienten* mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom sprechen die Autoren der AGO-Leitlinien der zugelassenen Kombination aus Trastuzumab und Taxan den höchsten Empfehlungsgrad zu. Dabei wird – analog der Bestimmung der ZVT durch den G-BA – zwischen den Taxanen nicht weiter differenziert. Die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel wird im Rahmen von Studien mit Grad A empfohlen. Empfehlungen beinhaltend Lapatinib werden mit Grad B ausgesprochen. Dies gilt auch für die endokrine Therapie bestehend aus Trastuzumab oder Lapatinib mit Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol). Bei *nicht resezierbaren* HER2 überexprimierenden Tumoren wird eine HER2-zielgerichtete Therapie empfohlen. [6-8] Die Leitlinie zur endokrinen Therapie entspricht dem Entwicklungsstand S2e/S3 nach AWMF. [13]

In der Therapieleitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft – mit dem Entwicklungsstand S3 nach AWMF die qualitativ hochrangigste unter den hier zitierten Leitlinien – wird bei *HER2-positivem Status* Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel oder Paclitaxel als zugelassene Therapie empfohlen. Eine endokrine Therapie mit Trastuzumab oder Lapatinib mit Aromataseinhibitoren bei HR- / HER2-positiven Patienten wird nur bei symptomarmem Verlauf erwähnt. Aufgrund des hohen Risikos bei *Inoperabilität des Tumors* für eine nachfolgende systemische Progression kann, neben der lokalen Therapie des Rezidivs, zusätzlich eine systemische Therapie erwogen werden. [9]

Die ESMO differenziert ebenfalls endokrine (ER-positiver Status) und Chemotherapie. Bei *HER2-positiven Patienten* besteht erstere zusätzlich aus einer anti-HER2-Therapie (Trastuzumab oder Lapatinib). Eine Differenzierung zwischen verschiedenen Therapielinien erfolgt nicht. Die Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit einer Trastuzumab basierten Chemotherapie wird als Kombination beschrieben, welche das Progressionsfreie Überleben (PFS) verlängert und unter der ein Trend für ein besseres Gesamtüberleben (OS) gesehen wird. [26]

Das NCCN empfiehlt *beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom* an erster Stelle die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel. An zweiter Stelle findet Paclitaxel statt Docetaxel Anwendung. Da es hier um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eben für Pertuzumab geht, muss an dieser Stelle die nächste Empfehlungsebene betrachtet werden, auf der, als in Deutschland zugelassene Therapien, Trastuzumab + Paclitaxel sowie Trastuzumab + Docetaxel genannt sind – wobei auch das NCCN nicht weiter zwischen Paclitaxel und Docetaxel differenziert. Bei *inoperablen, lokal fortgeschrittenen Brustkrebs* wird bei HER2-positiven Patienten eine Chemotherapie, die Trastuzumab einschließt, empfohlen. [10]

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Roche. Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Draft der Fachinformation Deutschland 02.2013. 2013.
- (2) G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-016 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs. 2012 Jul 16.
- (3) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- (4) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (5) G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-016 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs: Nachtrag ZVT zu lokal rezidiert, inoperabel. 2012 Nov 27.
- (6) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/21_2012D_Chemotherapie_bei_metastasiertem_Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (7) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Zielgerichtete Substanzen Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/25_2012D_Zielgerichtete_Therapie.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (8) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/20_2012D_Endokrine_Therapie_des_metastasierten_Mammakarzinoms.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (9) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.

- (10) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2012 [online] 2012. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 12.12.2012]. 2012.
- (11) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als zulässige Vergleichstherapie für die Kombination Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel beim lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs durch den G-BA. Gutachten 2012.
- (12) EMA. Draft EPAR Perjeta Dezember 2012. 2012.
- (13) AWMF. AWMF Erarbeitung von Leitlinien für die Diagnostik und Therapie-Methodische Empfehlungen "Leitlinie für Leitlinien" [online] 12.2004. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publicationen/met_hoden.pdf [Aufgerufen am 05.03.2012]. 2004.
- (14) Kreienberg R, DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 1. Aktualisierung 2008 [online] 2008. Abgelaufen [Aufgerufen am 02.02.2012] . 2008.
- (15) NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. Guideline No 81 [online] 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2009.
- (16) SIGN. Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. Guideline No 84 [online] 12.2005. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf> [Aufgerufen am 05.03.2012]. 2011.
- (17) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Zielgerichtete Substanzen Version 2011. 1D [online] 2011. URL: n.a [Aufgerufen am 02.02.2012]. 2011.
- (18) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom Version 2011. 1D [online] 2011. URL: n.a [Aufgerufen am 02.02.2012]. 2011.
- (19) Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. J Clin Oncol 2009 Jul 1;27(19):3235-58.
- (20) DGHO, Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K. Mammakarzinom der Frau Leitlinie [online] 03.2011. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2011.
- (21) Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-vi30.

- (22) Alvarez L, I, de la Haba RJ, Ruiz SA, Bellet EM, Calvo ML, Garcia EL, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin.Transl.Oncol.* 2010 Nov;12(11):719-23.
- (23) Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2009 Feb;7(2):122-92.
- (24) Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Invasive breast cancer. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2011 Feb;9(2):136-222.
- (25) Manchon P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Breast Cancer OncoGuia. *Clin.Transl.Oncol.* 2010 Feb;12(2):113-37.
- (26) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-vii19.
- (27) NICE. Lapatinib or Trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2 Guidance TA257 [online] 06.2012. URL: <http://guidance.nice.org.uk/TA257/Guidance/pdf/English> [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Unter Brustkrebs versteht man bösartige Tumoren des Brustdrüsengewebes. Diese können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Vorstufen werden als in-situ-Karzinome bezeichnet (duktales Carcinoma in situ, lobuläres Carcinoma in situ). Bei diesen sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasiv duktales Karzinom ist mit 65 - 80 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom und anderen Subtypen. [1;2]

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Der Anteil von Männern an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt unter 1 %. [3] Bei Frauen bleibt das Mammakarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache- trotz der intensiven Bemühungen und verbesserten Möglichkeiten der Früherkennung und der therapeutischen Fortschritte in der Behandlung von Patientinnen in frühen und in fortgeschrittenen Stadien. In der EU ist es für etwa 16 % der Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich. [4] Bei Frauen in Deutschland ist Brustkrebs mit einem Anteil von 29 % die häufigste Krebserkrankung und verursacht mit 17,8 % die meisten krebsbedingten Todesfälle. [5;6]

Das **Brustkrebsrisiko** nimmt mit höherem Alter zu. Wichtige Risikofaktoren für das Mammakarzinom sind sogenannte reproduktive Faktoren wie z.B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause ist mit einem höheren Risiko assoziiert. Patienten, die im Bereich des Thorax z.B. aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms bestrahlt wurden, haben ein deutlich höheres Brustkrebsrisiko. Aber auch sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum gelten als Risikofaktoren. [7;8] Bei 5-10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition (familiäres Mammakarzinom) vor. Hier sind u.a. die Gene BRCA1 und BRCA2 zu nennen, deren Mutation risikosteigernd für die Entstehung eines Mammakarzinoms wirkt. Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. [1;5;9;10]

Genetische Veränderungen haben entscheidenden Einfluss auf die Entstehung des Mammakarzinoms. Das auf Chromosom 17q12 gelegene Gen ERBB2 kodiert für den

humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2. Aus ERBB2 wird unter anderem durch Genamplifikation ein Onkogen, es kommt zu einer verstärkten Expression des Rezeptors. [11-19] Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zeigen HER2-positive Tumore eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung. [11;12;14;16-19]

Das **klinische Bild der Brustkrebspatientin** wird durch die lokale Symptomatik an der betroffenen Brust bestimmt. Dazu gehören tastbare Knoten, unsymmetrische Veränderungen der Brust, Vorwölbungen oder Einziehungen der Brust, Einziehung der Brustwarze, Hautveränderungen und ggf. der Austritt von Flüssigkeit aus der Brustwarze. In fortgeschrittenen Stadien kommen Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden hinzu, die durch eine Metastasierung bedingt sind. Am häufigsten werden Fernmetastasen in der Lunge, der Leber oder den Knochen gefunden. [1] Zu den metastasenbedingten Symptomen gehören Reizhusten und Atemnot aufgrund von Lungenmetastasen oder Pleuraergüssen. Es können abdominelle Schmerzen, Ikterus, Leberinsuffizienz und Aszites auftreten. Die Patienten können neurologische Symptome bis hin zu Lähmungen und kognitiven Defiziten, Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen entwickeln. In Folge einer Knochenmarkskarzinose und einer dadurch reduzierten Bildung von blutbildenden Zellen kann es zu Anämie, zu einer durch Thrombozytopenie verursachten gesteigerten Blutungsneigung und aufgrund einer verminderten Anzahl von weißen Blutzellen zu einer erhöhten Infektionsneigung kommen. [1;20-26]

Die **Einteilung des Mammakarzinoms in 4 Stadien** erfolgt je nach Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte oder entferntere Lymphknoten und dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür sind die sogenannte TNM-Klassifikation (Tabelle 3-4) und die darauf aufbauende Klassifikation der UICC (Tabelle 3-5). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. [27]

Tabelle 3-4: Adaptierte pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [1;9]

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Malignität
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumordurchmesser 2 cm oder weniger
pT2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis 5 cm
pT3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut
pN	Regionäre Lymphknoten
pNX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 4 oder weniger beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN2	Metastasen in 5 oder mehr ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna ohne klinisch nachweisbare axilläre Lymphknotenmetastasen
pM	Fernmetastasen
pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle 3-5: UICC-Stadien für das Mammakarzinom [5]

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1mic, T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 mic, T1	N1 mi	M0
Stadium IIA	T0, T1 mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1
Mic: microinvasion			

Neben Tumorgröße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes erhoben und finden bei der Auswahl insbesondere einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2 Rezeptors. [9;28]

Tumore mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativen HER2-Status sprechen auf eine hormonelle Therapie an und haben die beste Prognose. [29;30]

Etwa 18 - 20 % der Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. [12;31-34] Bei schon metastasiertem Brustkrebs sind es 25,6 %. [35¹] Die Überexpression des HER2-Rezeptors resultiert aufgrund der spezifischen Tumorbiologie in einer deutlich schlechteren Prognose für die Patienten, bietet auf der anderen Seite aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie. HER2-positive Tumore können mit einer gegen HER2-gerichteten Therapie wirksam behandelt werden, so dass sich der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen lässt. [29;30;34;36-45] Bei HER2-Positivität besteht unabhängig von anderen Prognosefaktoren eine klare Indikation für eine zielgerichtete Therapie gegen HER2. [5;46-50]

Etwa 15 - 20 % aller Mammakarzinome sind triple-negativ, d.h. sie exprimieren weder Hormonrezeptoren noch HER2. [30;51] Sie haben die schlechteste Prognose. [29;30;39;40;45;51] Weder eine Hormontherapie noch eine HER2-spezifische Therapie sind effektiv.

Aufgrund der Möglichkeiten der Molekularbiologie erlebt die Klassifikation und das Verständnis des Mammakarzinoms gerade einen grundlegenden Wandel. Man versteht zunehmend, dass die klinische Heterogenität des Mammakarzinoms mit seiner biologischen Heterogenität korreliert. [12;52] Mithilfe der Microarray-Technik wurden über Genexpressionsprofile sogenannte molekulare oder **intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms** definiert. [53] Die Expression von Hormonrezeptoren und HER2 sind maßgebliche Determinanten für diese Einteilung. Dabei zeigen die HER2-positiven Subtypen (HER2-Subtyp und Luminal-B Subtyp (HER2-positiv)) einen ungünstigen klinischen Verlauf. [50;53] Auf der internationalen Brustkrebskonferenz von St. Gallen 2011 wurde für die intrinsischen Subtypen für die klinische Routine eine annäherungsweise pragmatische Definition mit konventionellen Nachweismethoden anstelle von Genexpressionsprofilen vorgeschlagen. [50] Auch nach dieser Klassifikation führt der Nachweis einer Überexpression von HER2 zur Indikationsstellung für eine zielgerichtete Therapie gegen HER2. [48;50]

Die **zuverlässige und korrekte Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2 bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom. Die häufigste Testmethode zur Bestimmung des HER2-Status ist die Immunhistochemie (IHC), bei der die Expression des HER2-Proteins auf der Oberfläche der Tumorzellen mittels einer hochspezifischen Farbreaktion nachgewiesen wird. Die Höhe der HER2-Expression wird semiquantitativ anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen bestimmt und in 0 bis 3+ kategorisiert. Bei der in situ Hybridisierung [Floureszenz in situ Hybridisierung (FISH) oder Chromogen in situ Hybridisierung (CISH)] wird das Ausmaß der HER2-Genamplifikation mittels DNS-Sonden bestimmt. [1;34;54]

Nach der aktuellen S3-Leitlinie gilt der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score „3+“ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumor-

¹ Diese Referenz wurde nach der Einreichung zur Vollständigkeitsprüfung eingefügt, da sie erst am 07.02.2013 publiziert wurde.

zellen) vorliegt oder ein positiver FISH/CISH-Test (HER2 / CEP17-Quotient $> 2,2$ oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl > 6 pro Kern). [5]

Der in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlene Testalgorithmus und die Bewertung der Ergebnisse orientieren sich an den Empfehlungen der ASCO / CAP-Leitlinien und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA. [5;34;54]

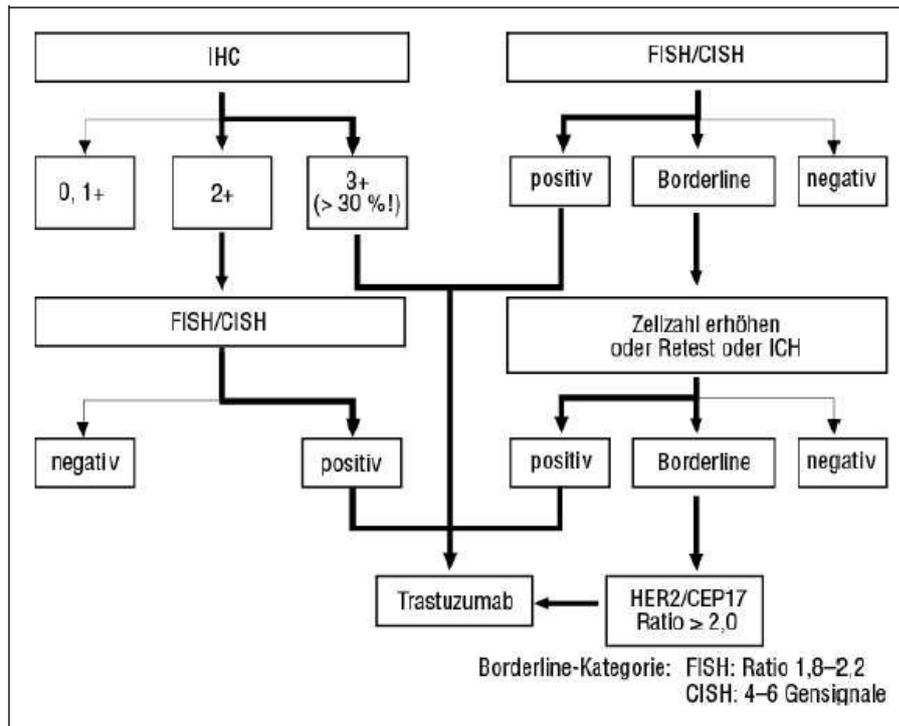


Abbildung 3-1: Aktuell empfohlener HER2-Testalgorithmus [5]

Für den initialen Test können IHC oder FISH / CISH angewendet werden. [55] Eine vorrangige Bestimmung des HER2-Status mittels IHC erlaubt die klare Unterscheidung von Patienten mit HER2-positiven Tumoren (IHC 3+) und solchen mit HER2-negativer Erkrankung (IHC 0/1+). IHC 2+-Tumoren (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden („NachFISHen“). Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden.

Die **Erstdiagnose Mammakarzinom** wird bei den meisten Patienten ($> 90\%$) in einem Stadium gestellt, in dem eine auf Brust und Axilla begrenzte Erkrankung vorliegt. [1;56] Die Therapie dieser frühen Stadien erfolgt mit einer kurativen Zielsetzung. Sie basiert auf der operativen Entfernung des Tumors im Gesunden in den meisten Fällen gefolgt von einer adjuvanten d.h. postoperativen Radiotherapie und einer für den spezifischen Tumortyp geeigneten adjuvanten systemischen Therapie mit Hormontherapie, Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie. Nur bei 6,7% der Patientinnen wird die Primärdiagnose eines bereits metastasierten Mammakarzinoms (*metastatic breast cancer*, mBC) gestellt. [56] Die

verbesserte Früherkennung und die Fortschritte bei der systemischen Therapie des Brustkrebses im frühen Erkrankungsstadium haben zu einer Abnahme der Brustkrebs-assoziierten Mortalität geführt. Dennoch entwickelt mehr als ein Drittel der Patienten ein Rezidiv. [57;58]

Beim **Auftreten von Fernmetastasen** besteht für die Patienten keine Aussicht mehr auf eine dauerhafte Heilung. [5;20;47-49] Auch die Prognose von Patienten mit einem isolierten aber inoperablen lokalen Brustkrebsrezidiv ist ungünstig. [5;48;59;60] Wenn das isolierte aber inoperable lokale Brustkrebsrezidiv in einem vorbestrahlten Gebiet auftritt oder wenn auch durch eine vorgeschaltete Systemtherapie oder eine lokale Strahlentherapie keine Operabilität erreicht werden kann, besteht ebenfalls eine nicht heilbare Situation. **Ziel der palliativen Therapie** ist es, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten, die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und im Idealfall das Leben des Patienten zu verlängern.

Es gibt neben dem Hormonrezeptorstatus und dem HER2-Status weitere prognostische Faktoren für das metastasierte Mammakarzinom. Dazu gehören Allgemeinzustand, Lokalisation und Zahl der Metastasen, das krankheitsfreie Intervall und Anzahl von bzw. das Ansprechen auf systemische Vortherapien. Diese sind jedoch nur bedingt als klare Risikofaktoren und Therapiedeterminanten geeignet. [47] Therapieentscheidungen in der palliativen Situation sind das Ergebnis einer mitunter schwierigen Nutzen-Risikoabwägung von zu erwartender Wirksamkeit und den zu erwartenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität des Patienten. [5;59] Dabei leidet die Lebensqualität des Patienten nicht nur durch die Nebenwirkungen einer bestimmten Therapie, sondern auch maßgeblich durch eine Progression der Tumorerkrankung und der damit verbundenen zunehmenden Tumorsymptomatik. [5;59] In der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms werden jedoch bedeutende Fortschritte erzielt. [61] Mit modernen Therapieregimen konnte in einzelnen Studien eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens betroffener Patientinnen erreicht werden. In der von Piccart-Gebhart publizierte Metaanalyse über acht randomisierte Studien wurden mediane Überlebenszeiten von etwa 20 Monaten dokumentiert. [62] In einer Metaanalyse von Saad et al. lag das mediane Überleben bei 21-31 Monaten. [63] Patienten mit metastasierter Erkrankung in den USA und Europa haben ein medianes Überleben von 24 Monaten und eine 5-Jahres-Lebenserwartung von 18 % - 23 %. [64;65] In Deutschland beträgt das 5-Jahresüberleben laut Tumorregister München (TRM) 24,6 %. [27]

Bei positivem Hormonrezeptorstatus wird in der Regel mit einer endokrinen Therapie begonnen und erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmöglichkeiten auf eine zytostatische Therapie umgestellt. [5;20] Bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren und bei ausgeprägter Symptomatik wird der Patient zytostatisch therapiert. Dabei wird bei geringeren Beschwerden und langsamem Tumorwachstum eine Monotherapie einer Polychemotherapie vorgezogen. Bei ausgeprägten oder gar lebensbedrohlichen Symptomen und einem raschen Tumorwachstum erhält der Patient unter Inkaufnahme stärkerer Nebenwirkungen eine Kombinationschemotherapie. [5;20;48;66]

Alle Patienten mit **HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom** sollte eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 in der Regel in Kombination mit einer zytostatischen

Therapie angeboten werden. [5;20;46;48] Dabei besteht der höchste Empfehlungsgrad für eine Kombination von Trastuzumab mit Taxanen (Oxford Level 1b, Empfehlungsgrad A, AGO ++). [46]

In der fortgeschrittenen Erkrankungssituation kommt es, abhängig vom Risikoprofil des Patienten und dem Therapieverlauf, früher oder später zu einem erneuten Progress der Erkrankung. In dieser Situation wird die Therapie angepasst – z.B. durch einen Wechsel der medikamentösen Therapie – um ein erneutes Ansprechen des Tumors zu erzielen.

Beschreibung der Zielpopulation

Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Die Überexpression von HER2 ermöglicht eine zielgerichtete Therapie. Auch beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom stellt die Blockade des HER2-Rezeptors das wichtigste Therapieprinzip dar.

Eine Trastuzumab-basierte Therapie ist heute Standard bei der Behandlung von Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom. [36;48;67-73] Eine zusätzliche zielgerichtete Therapie gegen HER2 mit Trastuzumab zur zytotoxischen Standardtherapie mit Taxanen resultierte in der Erstlinientherapie von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom in einer klinisch relevanten Steigerung der Zeit bis zur Progression und einer signifikanten und deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens.

In der Studie H0648g lag das Gesamtüberleben unter Trastuzumab plus Paclitaxel im Median bei 22,1 Monaten gegenüber 18,4 Monaten mit Paclitaxel alleine und die Zeit bis zum Progress (TTP) median bei 6,9 Monaten im Vergleich zu 3,0 Monaten mit Paclitaxel. [44] Bei den IHC3+ HER2-positiven Erstlinienpatientinnen war das mediane Gesamtüberleben 24,8 Monate und die Zeit (TTP) bis zum Progress median 7,1 Monate gegenüber 17,9 und 3,0 Monaten für die alleinige Therapie mit Paclitaxel. [74]

In der Studie M77001 betrug das Gesamtüberleben unter Trastuzumab plus Docetaxel median 31,2 Monate gegenüber 22,7 Monaten mit Docetaxel alleine, die Zeit bis zum Progress (TTP) median 11,7 Monate gegenüber 6,1 Monaten unter Docetaxel. [42]

Die relevanten Leitlinien sehen bei HER2-positiven Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eine klare Indikation für eine gegen HER2-gerichtete Therapie. [5;20;47;50] Dabei wird insbesondere die zugelassene Kombination von Trastuzumab plus einem Taxan zur Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms von der aktuellen AGO-Leitlinie (höchster Empfehlungsgrad A, AGO ++) und von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie empfohlen. [5;46]

Dennoch sind mehr als 50 % der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom innerhalb von 12 Monaten nach einer solchen Therapie progredient. [42;44] Zudem sprechen nicht alle Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom auf die Behandlung mit Trastuzumab an. [75;76]

Als lokale / lokoregionale Rezidive werden bezeichnet: das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Intraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße. Das lokale / lokoregionale Rezidiv kann isoliert oder in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen

vorliegen. [5;77;78] Lokale / lokoregionale Rezidive werden bei ca. 30 % der Patienten mit palliativer Zielsetzung behandelt. [5] Auch für HER2-positive Patienten mit lokoregionalem Rezidiv und hohem Risiko wird eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 als sinnvoll erachtet. [5;48] Bei nicht operablen HER2-positiven Lokalrezidiven (Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie, axilläres Rezidiv) gibt die AGO eine klare Empfehlung (++) zur Anti-HER2-Therapie. Auch bei ipsilateralen Rezidiven nach einer R0-Resektion empfiehlt die AGO bei HER2-positiven Tumoren ohne Differenzierung nach Operabilität eine Systemtherapie mit Trastuzumab mit dem Grad „+/-“, bei Trastuzumab-naiven Patienten mit „+“. [59]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Solange Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom oder inoperablem lokalem Brustkrebsrezidiv keine Heilung in Aussicht gestellt werden kann, besteht ein therapeutischer Bedarf für eine palliative Therapie. Diese Therapie hat eine möglichst lange Kontrolle der Tumorerkrankung und ein Hinauszögern ihres Fortschreitens und ihrer Symptome und im Idealfall eine Überlebenszeitverlängerung zum Ziel.

Die HER2-Überexpression ermöglicht eine zielgerichtete Therapie. In der Erstlinientherapie von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom resultierte die zusätzlich zur zytotoxischen Standardtherapie mit Taxanen verabreichte zielgerichtete Therapie gegen HER2 mit Trastuzumab in einer klinisch relevanten Steigerung der Zeit bis zur Progression und in einer signifikanten und deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Mehrheit der mit dem Therapiestandard Trastuzumab und Taxan behandelten Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom erleidet innerhalb eines knappen Jahres einen Progress. [42;44;79;80] Zudem sprechen nicht alle Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom auf die Behandlung mit Trastuzumab an. [75;76]

Die duale Antikörpertherapie mit Trastuzumab und dem HER2 Dimerisationsinhibitor Pertuzumab ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs. Pertuzumab und Trastuzumab ergänzen sich in ihren Wirkmechanismen und erreichen zusammen eine vollständigere Blockade HER2-abhängiger und für die Tumorprogression wichtiger Signalkaskaden als jede Substanz alleine. [38;81;82] Das konnte in vitro, in vivo und in Phase II Studien beim Mammakarzinom gezeigt werden. [83-89] Die Ergebnisse der Phase-III-Studie CLEOPATRA bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu einer Erstlinien-Kombinationstherapie mit Docetaxel und Trastuzumab das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verlängerte. [79]

Die aktuelle Leitlinie der NCCN empfiehlt die Kombination aus Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel bereits mit dem höchsten Empfehlungsgrad für die Behandlung des Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom. [90] Auch die AGO Organkommission Mamma empfiehlt die Kombination bereits als Erstlinientherapie für Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom (in klinischen Studien aufgrund der bisher fehlenden Verfügbarkeit bei nicht erfolgter Zulassung). [46]

Pertuzumab wurde von der FDA in das Priority-Review-Programm aufgenommen. Dies sieht eine beschleunigte sechsmonatige Überprüfung von Therapien vor. [91] In das Priority-Review Programm werden neue Therapien aufgenommen, die große Fortschritte in der Behandlung von Krankheiten bieten oder einen hohen therapeutischen Bedarf decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Brustkrebs wird bei Männern sehr selten diagnostiziert. In den Jahren 2007 und 2008, wurden in gesamt Deutschland jeweils 520 Neudiagnosen bei Männern verzeichnet (weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neudiagnosen). [6] Deshalb werden männliche Patienten in den folgenden Ausführungen und zur Berechnung der Anzahl Erkrankten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vernachlässigt.

Prävalenz der Indikation „Metastasiertes oder lokalrezidivierendes inoperables Mammakarzinom“

In Deutschland belief sich Ende 2008 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurück liegt) für Brustkrebs auf ca. 273.000 erkrankte Frauen (Tabelle 3-6). Das RKI schätzt, dass dieser Wert für das Jahr 2012 auf 300.900 Fälle stieg. [6] Altersgruppenspezifische Prävalenzen werden vom RKI nur bis 2004 berichtet. [7] Es ist davon auszugehen, dass diese nicht mehr zutreffen, da die altersspezifischen Brustkrebsinzidenzen infolge des deutschlandweit eingeführten Mammographiescreenings in den letzten Jahren kontinuierlich stiegen. [6]

Zur Bestimmung der für das Anwendungsgebiet von Pertuzumab relevanten Patientenzahlen sind Angaben zur Prävalenz der metastasierten und inoperablen lokalrezidivierenden Erkrankungen erforderlich. Jedoch liefern weder die Berichte des RKI noch die der epidemiologischen Krebsregister stadienspezifische Prävalenzen. Die Verwendung der von Krebsregistern publizierten Prävalenzzahlen zur Berechnung der Zielpopulation ist generell problematisch, da diese nur Angaben über die Erkrankung bei Diagnose enthalten, womit auch geheilte Patienten eingeschlossen sind und Rezidivfälle unberücksichtigt bleiben. Folglich werden hier keine Prävalenzzahlen zur Bestimmung der relevanten Patientenpopulation verwendet.

Inzidenz der Indikation „Metastasiertes oder lokalrezidivierendes inoperables Mammakarzinom“

Im Jahr 2008 wurde Brustkrebs bei 71.660 Frauen neu diagnostiziert und für das Jahr 2012 schätzt das RKI eine Neuerkrankung bei ca. 74.500 Frauen (Tabelle 3-6). [6] Das

Mammographiescreening wird - ähnlich wie bei der Prävalenz - zunächst zu einem weiteren Anstieg der Inzidenzrate führen. [92]

Tabelle 3-6: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 [6]

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	520	66.490	520	71.660	600	74.500
rohe Erkrankungsrate ¹	1,3	158,4	1,3	171,1	1,5	180,0
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	0,9	114,4	1,0	123,1	1,0	124,7
mittleres Erkrankungsalter ³	69	66	68	65		
Sterbefälle	249	16.780	136	17.209		
rohe Sterberate ¹	0,6	40,0	0,3	41,1		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,5	24,3	0,2	24,6		
5-Jahres-Prävalenz	1.800	260.000	1.900	273.000	2.100	300.900
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			63 (52-64)	78 (75-79)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			76 (61-77)	86 (83-87)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Bei Frauen ist die Altersgruppe der 65-69-jährigen am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2008 bei 65 Jahren (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7). [6]

Tabelle 3-7: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10 C50, Deutschland 2007-2008, je 100.000 [6]

	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Männer	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,0	1,5	3,0	4,0	4,8	5,6	7,6	7,6
Frauen	0,0	0,0	0,0	0,3	1,5	8,0	25,9	55,9	110,4	181,3	228,1	283,5	378,8	409,6	333,8	325,3	348,6	361,5

Der Anteil der im metastasierten Stadium (Stadium IV) diagnostizierten Brustkrebsneuerkrankungen, wird in den NICE und ESMO Leitlinien auf 5 % bzw. 4 %-6 % beziffert. [93;94] Für Daten aus Deutschland lieferten das Krebsregister Schleswig-Holstein (KSH) sowie das Tumorregister München (TRM) qualitativ hochwertige Angaben (eine detailliertere Beschreibung der Selektion der Daten sind im Kapitel 3.2.5 Informationsbeschaffung erläutert). Das KSH berechnete für 2008 diesen Anteil auf 6,7 % (Tabelle 3-8; Berechnung exklusive „keine Stadienangaben“ und „Stadium 0“). Dieser Wert ist identisch mit den Angaben des TRM bezogen auf alle zwischen 1988-2007 diagnostizierten Brustkrebsneuerkrankungen. [27;56]

Basierend auf den Prognosen des RKI von insgesamt 74.500 Neuerkrankungen in 2012 (Tabelle 3-6) können somit für das Jahr 2012 bundesweit 4.992 inzidente Fälle des metastasierten Brustkrebses geschätzt werden. Dieser Rechenansatz ist jedoch ungeeignet, um die von einer Behandlung mit Pertuzumab profitierende Patientenpopulation abzuschätzen, da hier Rezidivfälle mit Fernmetastasen nach vorheriger kurativer Behandlung unberücksichtigt blieben.

Tabelle 3-8: UICC Stadienverteilung bei Brustkrebs bei Frauen in Schleswig-Holstein 2008. [56]

Stadium	Männer		Frauen	
	n	%	n	%
Stadienverteilung (UICC)				
0			8	0,3
I			1.059	44,7
II			818	34,5
III			326	13,8
IV			159	6,7
Insgesamt			2.370	100,0
Ohne Stadienangabe			352	12,9

Das Indikationsgebiet von Pertuzumab beinhaltet ebenso die Behandlung von Patienten mit inoperablen Lokalrezidiven. Die S3-Leitlinie der DKG und die Leitlinie der DGHO veranschlagen Lokalrezidivraten von 5 %-10 % für Fälle nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung nach 10 Jahren. [5;20] Aus einer Auswertung des TRM zum Überleben nach Auftritt einer Progression kann ein ähnlicher Anteil von 8,5 % für die Patientinnen mit einem Lokalrezidiv abgeleitet werden. [27] Ca. 30 % der Patienten mit einem Lokalrezidiv werden palliativ behandelt. [5] Unter Verwendung dieser Zahlen kann vermutet werden, dass ca. 1,5%-3% der Brustkrebserkrankungen in palliativ behandelte inoperable, lokal rezidivierende Fälle münden.

Mortalität in der Indikation „Metastasiertes oder lokalrezidivierendes inoperables Mammakarzinom“

Insgesamt ist Brustkrebs nicht nur die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen in Deutschland, sondern verursacht auch die meisten krebsbedingten Todesfälle. [6] Im Jahr 2011 waren dies 17.815 Todesfälle bei Frauen. [95] Im metastasierten Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit ca. 2-3 Jahre. [27; 35] Daten des TRM zeigen aber, dass 9,4 % der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs auch 14 Jahre nach Diagnosestellung noch leben (Tabelle 3-9).

Zum Überleben von Patientinnen mit inoperablem lokalrezidivierendem Brustkrebs liegen keine geeigneten Daten vor. Eine ältere Studie beobachtete eine mediane Überlebenszeit von ca. 7 Monaten, also weitaus weniger als gegenwärtig, für den metastasierten Brustkrebs. [60] Es darf generell jedoch angenommen werden, dass inoperable, lokalrezidivierende Brustkrebs-Fälle mit einem palliativen Behandlungsansatz eine ähnliche Prognose aufweisen wie metastasierte Erkrankungen. Operabler, lokal rezidivierender Brustkrebs wird hingegen kurativ behandelt, womit Daten zu inoperablen und operablen lokal rezidivierenden Fällen nicht vergleichbar sind.

Tabelle 3-9: Überleben für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [27]

Jahre	beob.	relativ
0	100.0	100.0
1	71.5	73.1
2	52.6	54.9
3	38.8	41.3
4	28.6	31.0
5	22.3	24.6
6	17.5	19.7
7	14.2	16.3
8	12.0	14.0
9	11.3	13.5
10	10.0	12.3
11	9.6	12.0
12	9.1	11.6
13	8.5	10.9
14	7.0	9.4
15		
16		
17		
18		
19		

Die Tabelle 3-9 zeigt den absoluten und relativen Prozentsatz der Patientinnen, welcher die angegebenen Anzahl Jahre überlebt. Die absolute Überlebensrate unterscheidet nicht, ob der Krebs oder andere Ursachen für das Versterben verantwortlich waren. Die relative Überlebensrate wird hingegen durch die Division der absoluten Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebskranken Population berechnet und berücksichtigt somit nur Brustkrebs-bedingtes Versterben.

Geschätzte Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „metastasierter oder lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs“ (Ergebnisse des mortalitätsbasierten Inzidenzmodells)

Prävalenz- sowie Inzidenz-Daten eignen sich nicht, um die Anzahl der Patienten abzuschätzen, welche von einer Therapie mit Pertuzumab profitieren könnte (siehe vorherige Kapitel). Zur Abschätzung der Zielpopulation wurde deshalb ein mortalitätsbasiertes epidemiologisches Modell verwendet.

Folgende Annahmen wurden für das Modell getroffen: 1. Die vom Statistischen Bundesamt registrierten und publizierten Brustkrebstodesfälle repräsentieren zuvor palliativ behandelte Patientinnen. 2. Letztere schließen vor allem Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ein, aber auch Patientinnen mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs sowie weitere Brustkrebs-Manifestationen. Da dieses Vorgehen auch Patientinnen mit Erkrankungsformen einschließt, die nicht im Anwendungsgebiet von Pertuzumab enthalten sind, führt dieser Berechnungsansatz prinzipiell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in folgenden Schritten:

Zunächst wurde aus den Daten des Statistischen Bundesamtes (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) zur weiblichen Bevölkerung und der Brustkrebstodesfälle in Deutschland pro

Jahr und Altersgruppe die brustkrebsbedingte Mortalitätsrate für die Jahre 2002 – 2011 berechnet und mittels linearer Regression gefittet. [95]

Die altersgruppenspezifischen Mortalitätsraten wurden anschliessend mittels der berechneten Regressionskoeffizienten für die Jahre 2012-2020 linear extrapoliert.

Auf der Basis der vorhandenen Daten kann von einer medianen Überlebensdauer für den metastasierten Brustkrebs von ca. 2 Jahren ausgegangen werden (Tabelle 3-9). [27;35] Deshalb wurde näherungsweise angenommen, dass die palliative Behandlung der erfassten Brustkrebs-Sterbefälle im Mittel zwei Jahre zuvor begonnen hat. Aus der Verschiebung der berechneten und prognostizierten Mortalitätsraten um -2 Jahre ergibt sich somit die Rate der neu palliativ behandelten Brustkrebsfälle bei Frauen. Mangels aktueller Daten zum Überleben von Patientinnen mit inoperablem lokalrezidivierendem Brustkrebs (siehe oben) wird für sämtliche palliativ behandelte Patientinnen von einer medianen Überlebenszeit von 2 Jahren ausgegangen.

Um die absoluten Zahlen für diese Patientinnen-Gruppe für die Jahre 2002-2018 zu berechnen, wurden die altersgruppenspezifischen Raten der neu palliativ behandelten Brustkrebsfälle mit den jährlichen altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. Für die Bevölkerungszahlen bis 2011 wurde der Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes verwendet, während für die Prognosen ab 2012 die 12. koordinierte Bevölkerung-Vorausberechnung Variante 2-W2 verwendet wurde. [96]

Entsprechend des Anwendungsgebiets von Pertuzumab können lediglich HER2-positive Patienten berücksichtigt werden. Das TRM lieferte hier die einzige zugängliche Übersicht über den HER2-Status in verschiedenen Jahrgangskohorten. Gemäß Angaben des TRM weisen 25,6 % der Patientinnen im Stadium des metastasierten Brustkrebses einen HER2-positiven Status auf. [35] Diese Angaben korrespondieren mit den Mitteilungen des NICE, welche eine Rate von 25 % veranschlagen. [94]

Die TRM-Auswertungen zeigen relativ hohe Überlebensraten der Brustkrebs-Patientinnen. So weisen 9,4 % der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ein relatives Überleben von 14 Jahren nach Diagnose auf (Tabelle 3-9). Es ist deshalb davon auszugehen, dass langzeitüberlebende Patientinnen oft an anderen Ursachen als ihrem Krebs versterben. Aus den vorliegenden Daten wurde annäherungsweise angenommen, dass nur 90,6 % der palliativ behandelten Patientinnen durch die registrierten Brustkrebs-Sterbefälle erfasst wurden. Die Schätzung der Zielpopulation wurde deshalb auf 100 % hochgerechnet.

Anhand des epidemiologischen Modells sind somit 4.708 Brustkrebs-Patientinnen im Jahr 2013 zu erwarten, die von einer Therapie mit Pertuzumab profitieren würden (Tabelle 3-10). [97]

Innerhalb des epidemiologischen Modells führen einige Annahmen und Parameterwerte zu Unsicherheiten. Dies schließt insbesondere den Anteil der HER2-positiven Patientinnen ein. Deshalb wurden zusätzlich Berechnungen mit HER2-Positivitätsraten von 20,6 % und 30,6 %

(Angaben des TRM +/-5 %) durchgeführt. Obwohl auf einer solideren Datenlage basierend, besteht eine weitere Unsicherheit bei der Annahme von 9,4 % Langzeitüberlebenden mit anderen Todesursachen, als dem Brustkrebs. Um dem Rechnung zu tragen, wurden zusätzlich auch hier die Berechnungen mit Werten von 7,4 % und 11,4% (Angaben des TRM +/-2 %) wiederholt. Daraus ergibt sich für die Größe der Zielpopulation ein unterer und oberer Wert von 3.707 beziehungsweise 5.754 Patientinnen. Da trotz der zuvor beschriebenen Unsicherheiten die kommunizierten Werte die bestmögliche Evidenz widerspiegeln, werden diese (mittleren) Werte für die Berechnung der Versorgungskosten weiterverwendet.

Eine detailliertere Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Modul 5 dieses Nutzendossiers enthalten. [97]

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2002-2018

Reale Daten (Bevölkerungszahlen aus Mikrozensus und registrierte Brustkrebstodesfälle)										
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Weibliche Population (in tausend) ^a	42.192	42.176	42.147	42.098	42.014	41.944	41.818	41.699	41.639	41.637
Absolute Brustkrebssterblichkeit (reale Zahlen) ^b	17.780	17.173	17.591	17.455	17.286	16.780	17.209	17.066	17.466	17.815
Neu palliativ behandelter Brustkrebs (inkl. metastasierter und inoperabler lokal rezidivierender Brustkrebs) ^c	17.279	17.069	16.887	16.391	16.864	16.722	17.113	17.428	16.852	16.800
Patientinnen mit HER-2+ Brustkrebs (25,6%) ^d	4.424	4.370	4.323	4.196	4.317	4.281	4.381	4.462	4.314	4.301
Inkl. langzeitüberlebende Patientinnen ^e	4.883	4.823	4.772	4.632	4.766	4.726	4.836	4.925	4.762	4.747
Modellierte Daten (12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2-W2 und modellierte Brustkrebstodesfälle)										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018			
Weibliche Population (in tausend) ^a	41.402	41.331	41.269	41.217	41.170	41.128	41.088			
Absolute Brustkrebssterblichkeit ^b (modellierte Zahlen)	17.192	17.133	17.115	17.104	17.078	17.038	17.006			
Neu palliativ behandelter Brustkrebs (inkl. metastasierter und inoperabler lokal rezidivierender Brustkrebs) ^c	16.726	16.659	16.636	16.623	16.596	16.556	16.527			
Patientinnen mit HER-2+ Brustkrebs (25,6%) ^d	4.282	4.265	4.259	4.255	4.248	4.238	4.231			
Inkl. langzeitüberlebende Patientinnen ^e	4.727	4.708	4.701	4.697	4.690	4.679	4.670			
<p>a: Reale Daten aus Mikrozensus und modellierte Daten aus der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2-W2 [96;98]</p> <p>b: Die vom Deutschen Statistischen Bundesamt publizierten Brustkrebs-Mortalitätsraten aus den Jahren 2002-2011 wurden verwendet. Auf deren Basis erfolgte eine lineare Extrapolation pro Geschlecht und Altersgruppe über die Jahre 2012 – 2020. Die Berechnung der absoluten Zahlen erfolgte mittels Multiplikation mit den Bevölkerungszahlen. [95; 98]</p> <p>c: Die berechneten Mortalitätsraten wurden auf der Zeitachse um 2 Jahre vorverschoben um die Rate der neu palliativ behandelten Patientinnen abzuschätzen (die mediane Überlebenszeit beim metastasierten Brustkrebs beträgt ca. 2 Jahre). Die Berechnung der absoluten Zahlen erfolgte mittels Multiplikation mit den vom Statistischen Bundesamt publizierten Bevölkerungszahlen/-vorausberechnungen.</p> <p>d: Für mBC wird ein Anteil von 25,6 % HER2-positiver Patientinnen geschätzt [35]</p> <p>e: Miteinberechnung der Langzeitüberlebenden mit möglichen anderen Todesursachen ausgehend von der relativen 14-Jahres Überlebensrate von 9,4 % für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. [27] Die Berechnung erfolgte mittels Multiplikation mit dem Faktor (100/(100-9,4)).</p>										

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis des oben beschriebenen Modells lässt sich die Entwicklung in der Indikation „HER2-positiver metastasierter oder lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs“ in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt abschätzen (Tabelle 3-11):

Tabelle 3-11: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen bei HER2-positivem, metastasiertem oder lokalrezidivierendem inoperablem Mammakarzinom in den Jahren 2013 - 2018

2013	2014	2015	2016	2017	2018
4.708 (3.707 - 5.754)	4.701 (3.701 - 5.742)	4.697 (3.698 - 5.742)	4.690 (3.692 - 5.732)	4.679 (3.684 - 5.719)	4.670 (3.677 - 5.708)

Der Punktschätzer wurde für Folgerechnungen weiterverwendet. In Klammern sind untere und obere Grenzen unter Berücksichtigung variierender Parameter-Schätzwerte für die HER2-Positivitätsrate und die Langzeitüberlebenden-Rate (siehe Text) angegeben.

Allgemein besteht bei der Prognose der Inzidenz sowie der Mortalität das Problem, die Effekte der Einführung des Mammographie-Screenings zu implementieren. Hierauf weist auch das RKI hin. [6] Aufgrund des Mammographie-Screening ist aber zu erwarten, dass sich die Stadienverteilung bei Diagnose weiter in Richtung der früheren Brustkrebs-Stadien verschieben wird und es in Zukunft weniger palliativ behandelte Fälle geben wird. Aus diesem und den zuvor genannten Gründen, ist anzunehmen, dass die Zielpopulation in unserem Modell überschätzt ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)	4.190 (3.299-5.121)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Laut Bundesministerium für Gesundheit sind in Deutschland im Jahr 2011 rund 89 % der Bevölkerung bei den GKV versichert. [99] Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der Patienten, die im Jahr 2013 mit Pertuzumab behandelt werden könnten, beläuft sich folglich auf 4.190 (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel in Frage kommen, Prognose für 2013

		Anzahl der Patienten
A	Inzidenz metastasierter und inoperabler lokal rezidivierender Brustkrebs	16.659
B	Davon HER2-positiv im Stadium IV: 25,6 % (20,6-30,6%)	4,265 (3.432-5.098)
C	Berücksichtigung von Patientinnen im metastasierten Stadium, die nicht an der Krebserkrankung an sich versterben bei 9,4 % (7,4–11,4 %) Langzeitüberlebenden.	4.708 (3.707 - 5.754)*
D	Davon GKV Patienten: 89 % (Anteil an Versicherten)	4.190 (3.299-5.121)
	Zielpopulation: GKV-Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem oder lokalrezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, für eine Therapie mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel in Frage kommend	4.190 (3.299-5.121)

*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell, wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet, während für vorhergehende Schritte mit präzisen Zahlen gerechnet wurde.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pertuzumab (Perjeta®) in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.	Erheblich	4.190 (3.299-5.121)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines mortalitätsbasierten Inzidenzmodells wurde eine Anzahl von 4.190 erwachsenen GKV-Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ermittelt, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben und für die eine Behandlung mit Pertuzumab geeignet ist.

Diese Art der Annäherung an die Patientenzahlen wurde gewählt, da auf Basis der öffentlich zugänglichen Quellen die Prävalenz der hier relevanten Patientenpopulation nicht abzubilden war und somit die notwendigen Variablen zur Berechnung der Anzahl Patienten, die in Deutschland zu einem bestimmten Zeitpunkt in dieses Krankheitsstadium eintreten, fehlen.

Epidemiologische Daten zur Population der Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierendem Brustkrebs fehlen nahezu vollständig. Die wenigen verfügbaren Quellen zeigen ein medianes Überleben von unter einem Jahr. Da bei der Annäherung an die Patientenzahlen generell die mediane Überlebenszeit der Patienten im metastasierten Stadium mit ca. 2 Jahren zugrunde gelegt wurde, stellt dies einen konservativen Ansatz im Sinne einer Überschätzung der Population dar.

Um der Varianz hinsichtlich der Angaben des Anteils HER2-positiver Patientinnen Rechnung zu tragen, wurde eine entsprechende Bandbreite (3.299-5.121) für die Größe der Patientinnenpopulation angegeben.

Die Daten der klinischen Studie CLEOPATRA zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind. Daher ist davon auszugehen, dass alle 4.190 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Pertuzumab in erheblichem Maße (erheblicher Zusatznutzen) profitieren werden.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche (siehe Kapitel 3.1.3) und in der Datenbank PubMed recherchierte Publikationen, sowie auch weitere Fachliteratur herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Pertuzumab wurden die Internetseiten der einschlägigen Institutionen wie DKG, RKI, IQWiG, G-BA, KBV und Statistisches Bundesamt herangezogen. Außerdem wurden die unter Kapitel 3.1 verwendeten Leitlinien durchsucht. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels Handsuche auf die Berichte der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland zurückgegriffen

Zu Prävalenz und Inzidenzzahlen wurden primär die Daten des RKI verwendet, da dies die hierzu valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellt.

Angaben zum Anteil Patienten mit neu diagnostiziertem Brustkrebs im Stadium IV fanden sich zunächst nur in den Leitlinien von ESMO und NICE. Somit wurde, mit dem Ziel der Identifikation für Deutschland repräsentativer Angaben, auf die epidemiologischen Krebsregister Bezug genommen. Für diese Fragestellung wurde auf die Berichte des Krebsregisters Schleswig-Holstein (KSH) zurückgegriffen. Hohe Datenvollständigkeit, niedrige DCO-Raten und wenige Fälle ohne Stadienangabe (12,9 %) waren wesentliche Gründe für diese Wahl. [56] Ebenfalls qualitativ hochwertige, aber weniger aktuelle Daten liefert das TRM (1988-2007). [27] Weitere Krebsregister lieferten zwar ebenfalls nach UICC-Stadien differenzierte Angaben, dies aber auf einer schlechteren Datenbasis (über 24 % der Fälle ohne Stadienangabe) oder liegen zeitlich weiter zurück. [92;100-104]

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt.

Daten zur Bevölkerung von Deutschland (Bevölkerung zum Stichtag 31.12 bis zum Jahr 2011 [98] und Bevölkerungsvorausberechnung ab dem Jahr 2012 [96]) stammten ebenfalls vom Statistischen Bundesamt Deutschland. Die Daten zur Bevölkerungszahl bis 2011 wurden zur Datenabfrage aus dem Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen [98].

Detaillierte, für die Berechnung der langzeitüberlebenden Brustkrebs-Patientinnen relevante Angaben zu jährlichen Überlebensraten über lange Zeiträume lieferten einzig die Berichte des Tumorregisters München (TRM). [27]

Dies gilt ebenfalls für die Frage nach nationalen Angaben zum HER2-Status. Auch hier konnten entsprechend detaillierte Angaben nur aus den Berichten des TRM entnommen werden. [27; 35]

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Harbeck N, Kiechle M, Paepke S, Schmalfeldt B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Pfeifer B, Preiß J, Unger C, editors. Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie. Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
- (2) WHO / International agency for research on Cancer, Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008 [online]. URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2008.
- (3) Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006 Feb 18;367(9510):595-604.
- (4) Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. Annals of Oncology 2012 Apr 1;23(4):1044-52.
- (5) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (6) RKI. Krebs in Deutschland 2007/2008 8. Ausgabe 2012 [online] 2012. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=C6511404A56D0713CFAA559C2BDB C84E.2_cid030 [Aufgerufen am 05.03.2012]. 2012.
- (7) RKI. Verbreitungen von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 bis 2010 [online] 2010. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevaleanz.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 26.03.2012]. 2010.
- (8) Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.(WHO classification of tumours; Band 4) s.13-14. Lyon: IARC Press 2003.
- (9) TZM:, Rühl IM, Artmann IA, Baumgärtner AK, Ditsch M, Imhoff K, et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms S 54-83. In: TZM, Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag; 2009.
- (10) van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr.) 2011 Apr;34(2):71-88.

- (11) Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009 Jul;9(7):463-75.
- (12) Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1652-4.
- (13) Fendly BM, Winget M, Hudziak RM, Lipari MT, Napier MA, Ullrich A. Characterization of Murine Monoclonal Antibodies Reactive to Either the Human Epidermal Growth Factor Receptor or HER2/neu Gene Product. *Cancer Research* 1990 Mar 1;50(5):1550-8.
- (14) Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *Journal of Biological Chemistry* 1994 Oct 7;269(40):24747-55.
- (15) Lück HJ, Müller RP, Bongartz R, Schirren J, Orend KH, Bölükbas B, et al. Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (Kapitel 19;17;18). S.228-243; S.200-218; S.219-243, zusätzlich Auszug aus Kapitel 27.2 (supportive Therapie) S.317. In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, editors. *Mammakarzinom: Interdisziplinär. 4.Auflage ed.* Springer Berlin Heidelberg; 2010.
- (16) Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000 Jul 3;19(13):3159-67.
- (17) Rowinsky EK. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu.Rev.Med.* 2004 Jan 27;55(1):433-57.
- (18) Soltoff SP, Carraway KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Molecular and Cellular Biology* 1994 Jun 1;14(6):3550-8.
- (19) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 Feb;2(2):127-37.
- (20) DGHO, Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K. Mammakarzinom der Frau Leitlinie [online] 03.2011. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2011.
- (21) Gallinat R, Kreienberg R, Volm T. Praxistipps. S.419-448. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. *Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed.* Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (22) Hege-Scheuing G. Schmerztherapie. S. 405-418. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. *Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed.* Springer Berlin Heidelberg; 2006.

- (23) Kreis H, Fasching PA, Beckmann MW. Nachsorge nach Primärtherapie. S. 369-374. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (24) Lewis GD, Lofgren JA, McMurtrey AE, Nuijens A, Fendly BM, Bauer KD, et al. Growth Regulation of Human Breast and Ovarian Tumor Cells by Heregulin: Evidence for the Requirement of ErbB2 as a Critical Component in Mediating Heregulin Responsiveness. *Cancer Research* 1996 Mar 15;56(6):1457-65.
- (25) Lück HJ, Müller RP, Sunder-Plassmann L, Staib L, Schulte M. Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (Kapitel 29;27;28). S. 335-353; S.299-320; S.321-333. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (26) Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Mammakarzinom der Frau S.4215-4331; zusätzlich S.997, 998, 1030, 1041 und 1061. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.
- (27) TRM. Überleben C50: Mammakarzinom (Frauen) [online] 06.2011. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2011.
- (28) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-10.
- (29) Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med* 2010 May 25;7(5):e1000279.
- (30) Chen JQ, Russo J. ER α negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2009 Dec;1796(2):162-75.
- (31) Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, III, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2003 Jul 22;100(15):8933-8.
- (32) Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell* 1982 Apr;28(4):865-71.
- (33) Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu Gene Amplification and Overexpression: Comparison of Frequently Used

Assay Methods in a Molecularly Characterized Cohort of Breast Cancer Specimens. *Journal of Clinical Oncology* 2002 Jul 15;20(14):3095-105.

- (34) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2007 Jan 1;131(1):18-43.
- (35) TRM. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Überleben ab Metastase [online] 02.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_08_20130207_met_her2 [Aufgerufen am 13.02.2013]. 2013.
- (36) Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- (37) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1992 Jul 1;10(7):1049-56.
- (38) Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim.Biophys.Acta* 1994 Dec 30;1198(2-3):165-84.
- (39) Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. *The Breast Journal* 2009;15(5):454-60.
- (40) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- (41) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985 Sep 6;229(4717):974-6.
- (42) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- (43) Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 1997 Aug 1;15(8):2894-904.

- (44) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (45) Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Apr 1;28(10):1684-91.
- (46) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Zielgerichtete Substanzen Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/25_2012D_Zielgerichtet_ete_Therapie.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (47) Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann.Oncol* 2009 Nov;20(11):1771-85.
- (48) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-vii19.
- (49) Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 2012 Jun;21(3):242-52.
- (50) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes- dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011 Aug 1;22(8):1736-47.
- (51) Perez EA, Moreno-Aspitia A, Aubrey TE, Andorfer CA. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat* 2010 Apr;120(2):285-91.
- (52) Nanda R. „Targeting“ Triple-Negative Breast Cancer: The Lessons Learned From BRCA1-Associated Breast Cancers. *Seminars in oncology* 38[2], 254-262. 1-4-2011.
- (53) Sørli T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 40[18], 2667-2675. 1-12-2004.
- (54) Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl.Compr.Canc.Netw.* 2006 Jul;4 Suppl 3:S1-22.
- (55) Hanna WM, Kwok K. Chromogenic in-situ hybridization: a viable alternative to fluorescence in-situ hybridization in the HER2 testing algorithm. *Mod Pathol* 2006 Jan 27;19(4):481-7.

- (56) KSH (Krebsregister Schleswig-Holstein). Krebs in Schleswig-Holstein - Band 9 - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008 [online] 2011. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf> [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2011.
- (57) Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. Dtsch Arztebl International 2010 Feb 12;107(6):85-91.
- (58) Glück S. The prevention and management of distant metastases in women with breast cancer. Cancer Invest 2007 Feb;25(1):6-13.
- (59) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Loko-regionäres Rezidiv Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/19_2012D_Loko-regionaeres_Rezidiv.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (60) Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. Surg.Gynecol.Obstet. 1991 May;172(5):357-61.
- (61) Rugo HS. Challenges and success: Treatment of metastatic breast cancer. San Antonio, TX 2011.
- (62) Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008 Apr 20;26(12):1980-6.
- (63) Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. J Clin Oncol 2010 Apr 10;28(11):1958-62.
- (64) Howlader M, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2011 SEER data submission [online] 04.2012. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_04_breast.pdf [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2012.
- (65) Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. Cancer 2004 Feb 15;100(4):715-22.
- (66) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/20_2012D_Endokrine_Therapie_des_metastasierten_Mammakarzinoms.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.

- (67) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology* 1999 Sep 1;17(9):2639-48.
- (68) Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011 Mar;12(3):236-44.
- (69) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
- (70) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- (71) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- (72) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011 Oct 5;365(14):1273-83.
- (73) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
- (74) Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology* 2001;61 Suppl 2:14-21.
- (75) Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2012 Jan;9(1):16-32.
- (76) Gajria D, Chandralapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011 Feb;11(2):263-75.
- (77) Bruce J, Carter DC, Fraser J. Patterns of recurrent disease in breast cancer. *Lancet* 1970 Feb 28;1(7644):433-5.

- (78) Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989 May 15;63(10):1912-7.
- (79) Baselga J, Cortès J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- (80) Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, et al. Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *Journal of Clinical Oncology* 2011 Jan 10;29(2):149-56.
- (81) Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J.Cell.Physiol.* 2000;182(2):150-62.
- (82) Nahta R, Esteva FJ. HER-2-Targeted Therapy. *Clinical Cancer Research* 2003 Nov 1;9(14):5078-84.
- (83) Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Mar 1;28(7):1138-44.
- (84) Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 May 10;30(14):1594-600.
- (85) Friess T, Scheuer W, Hasmann M. Superior anti-tumour activity after combination treatment with pertuzumab and trastuzumab against NSCLC and breast cancer xenograft tumours in: Basic science and bench to bedside (lab): Abstract 96PD from 31st ESMO Congress 09.2006. *Annals of Oncology* 09.2006. 17[suppl 9], ix58. 2006.
- (86) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Jan;13(1):25-32.
- (87) Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2004 Apr 1;64(7):2343-6.
- (88) Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment

- on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 2009 Dec 15;69(24):9330-6.
- (89) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized Phase II study (TRYPHAENA). San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6-11, 2011. 2011. San Antonio, TX.
- (90) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2012 [online] 2012. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 12.12.2012]. 2012.
- (91) FDA. FDA News release: FDA approves Perjeta for type of late-stage breast cancer [online] 08.06.2012. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm307549.htm> [Aufgerufen am 10.12.2012]. 2012.
- (92) GKR. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005/2006 (Jahresbericht) 1/2009 [online] 01.2009. URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf [Aufgerufen am: 26.03.2012]. 2009. 17-1-2012.
- (93) Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-vi30.
- (94) NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. Guideline No 81 [online] 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2009.
- (95) Statistisches Bundesamt Deutschland. Tabelle Gestorbene: Deutschland, Jahre (2002-2011), Todesursachen (C50), Geschlecht (weiblich), Altersgruppen (alle) [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=A92EB184A2D246A7F96B25AD229D3365.tomcat_GO_1_1 [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2012.
- (96) Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online] 2009. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2009.
- (97) Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Pertuzumab. 2013.

- (98) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Tabelle Bevölkerung Deutschland 2002-2011 [online]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_n eu/&p_aid=i&p_aid=4645480&nummer=561&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=63237588 [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2012.
- (99) BMG. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2011 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online] 04.2012. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2011.pdf [Aufgerufen am: 09.01.2012]. 2012.
- (100) BKB (Bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern). Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern Krebs in Bayern in den Jahren 2007 und 2008 [online] 06.2011. URL: http://www.krebsregister-bayern.de/Documents/Jahresbericht_2010.pdf [Aufgerufen am 22.06.2012]. 2011.
- (101) BKR (Krebsregister Bremen). Krebserkrankungen im Land Bremen 2006-2007. 8. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online] 10.2010. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/data/jahresberichtbkr2010.pdf> [Aufgerufen am 22.06.2012]. 2010.
- (102) EKNRW (Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH). Schwerpunktbericht 2 Brustkrebs Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2004 [online] 12.2007. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/ekr_nrw_Brustkrebs_web.pdf [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2007.
- (103) EKS und KRRLP (Epidemiologisches Krebsregister Saarland und Krebsregister Rheinland-Pfalz). Brustkrebs im Saarland und in Rheinland-Pfalz 1998-2000 [online] 10.2006. URL: http://www.krebsregister.saarland.de/pdf/brustkrebs_erg.pdf [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2006.
- (104) KHH (Hamburgisches Krebsregister). Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009 Teil 1 [online] 2012. URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/2157870/data/krebsdokumentation-2007-2009-teil1.pdf> [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2012.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	In Zyklen	17	1
		In Zyklen	17	1
		In Zyklen	8	1
Trastuzumab Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	In Zyklen	17	1
		In Zyklen	8	1

a: Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation 3 Wochen bzw. 21 Tage – Behandlung mit allen drei Medikamenten erfolgt jeweils an Tag 1.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Medikament Pertuzumab wirkt komplementär zu Trastuzumab und wird daher in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel verabreicht. Es handelt sich bei Pertuzumab somit sowohl aus einer Nutzen- als auch aus einer Kostenperspektive um eine Add-on Therapie. Trastuzumab und Docetaxel stellen den Backbone für eine Therapie mit Pertuzumab dar. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Trastuzumab und Docetaxel gewählt. Das Design der Zulassungsstudie für Pertuzumab (CLEOPATRA) – Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel vs. Trastuzumab und Docetaxel – spiegelt folglich den Vergleich zwischen dem Pertuzumab-Schema und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wider.

Die Zielpopulationen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind identisch und werden nicht weiter unterteilt.

Die Angaben in Tabelle 3-15 zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf den Fachinformationen von Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel. [1-3] Bei beiden Behandlungsmodi handelt es sich nicht um Dauerbehandlungen: Pertuzumab wie auch die zweckmäßige Vergleichstherapie werden laut Fachinformationen bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten unkontrollierbarer Nebenwirkungen gegeben. Quantitative Angaben zur Behandlungsdauer können den Fachinformationen nicht explizit entnommen werden. Implizit können diese jedoch anhand des in der Fachinformation aufgeführten medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Zulassungsstudie CLEOPATRA geschätzt werden: Da die zweckmäßige Vergleichstherapie den Kontrollarm der CLEOPATRA-Studie bildete, kann auch die Therapiedauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand des medianen PFS in der Zulassungsstudie CLEOPATRA ermittelt werden.

Behandlungsmodus: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pertuzumab „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität“ fortgeführt werden. [3] Das mediane PFS für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab lag in der klinischen Studie CLEOPATRA bei 18,5 Monaten (siehe auch Tabelle 2 in der Fachinformation Pertuzumab); dies entspricht bei einem Monat à 30 Tagen maximal 26,4 drei-wöchentlichen Zyklen. Die Behandlungsdauer mit Docetaxel ist in der Fachinformation für das metastasierte Brustkrebs-Setting nicht näher spezifiziert; aus dem CSR kann eine mediane Gabe von 8 Zyklen entnommen werden. [1;3;11;12]

Für das Dossier soll die Anzahl der Behandlungen pro Jahr angegeben werden. Die mediane Behandlungsdauer mit Pertuzumab und Trastuzumab beträgt maximal 26,4 Zyklen. In einem Jahr (52 Wochen) werden aber maximal 17 Zyklen à 3 Wochen verabreicht. Wie oben erwähnt, handelt es sich für die Folgejahre bei Pertuzumab im Median nicht um eine Dauertherapie über mehrere Jahre, sondern um eine Behandlung „bis zur

Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität“. [3] Docetaxel wurde in der Zulassungsstudie CLEOPATRA median über 8 Zyklen verabreicht.

Behandlungsmodus: Trastuzumab und Docetaxel

Die Fachinformation für Trastuzumab stellt zwei mögliche Anwendungsschemata dar: [2]:

„3-wöchentliche Anwendung: Die empfohlene Initialdosis beträgt 8 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei 3-wöchentlichen Intervallen beträgt 6 mg/kg Körpergewicht, beginnend 3 Wochen nach der Initialdosis.“

„Wöchentliche Anwendung: Die empfohlene Initialdosis Herceptin beträgt 4 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene wöchentliche Erhaltungsdosis Herceptin beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, beginnend eine Woche nach der Initialdosis.“

Aus diesen beiden Möglichkeiten wird diejenige gewählt, welche in der Zulassungsstudie CLEOPATRA im Kontrollarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab / Docetaxel) Anwendung fand: der dreiwöchige Rhythmus. Aus Verbrauchs- oder Kostensicht bezüglich der reinen Arzneimittelkosten besteht kein Unterschied zwischen beiden Schemata.

Was die Behandlungsdauer anbelangt, so gibt die Fachinformation von Trastuzumab vor, dass Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs „mit Herceptin bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt werden“ sollten. [2] Auch an dieser Stelle wird auf das mediane PFS in der Zulassungsstudie CLEOPATRA zurückgegriffen, um die konkrete Behandlungsdauer zu bestimmen. Das mediane PFS der Patientinnen im Kontrollarm beträgt 12,4 Monate, was maximal 17,7 dreiwöchigen Zyklen mit Trastuzumab entspricht. Die Docetaxel Behandlung wird gemäß CSR, wie schon im Pertuzumab-Schema, auf 8 dreiwöchige Zyklen festgelegt. Auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie gilt jedoch, dass pro Jahr, was im Folgenden dargestellt werden soll, nicht mehr als 17 Zyklen verabreicht werden.

Die längere mediane Behandlungsdauer im Therapieschema der zu bewertenden Therapie mit Pertuzumab (maximal 26,4 Zyklen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 17,7 Zyklen) hängt mit einem späteren Fortschreiten der Erkrankung zusammen. Da in diesem Dossier Daten des ersten Behandlungsjahres gegenüber gestellt werden, ergeben sich hier jedoch keine Differenzen aus einer unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen dem Pertuzumab-Therapieschema und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	17 17 8
Trastuzumab Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	17 8

Zur Ermittlung der Zahl der Behandlungstage wird, wie für Tabelle 3-15, auf die jeweiligen Fachinformationen zurückgegriffen. [1-3]

Behandlungstage: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

Wie in der Fachinformation Pertuzumab beschrieben, sollen die Arzneimittel sequentiell verabreicht werden; die Reihenfolge von Pertuzumab und Trastuzumab ist dabei beliebig. Dies macht insgesamt bei 17 Behandlungszyklen je 17 Behandlungstage für Pertuzumab und Trastuzumab, und 8 Behandlungstage für Docetaxel, welches im Median in der Zulassungsstudie CLEOPATRA über 8 Behandlungszyklen gegeben wird.

Behandlungstage: Trastuzumab und Docetaxel

Die Fachinformation für Trastuzumab verweist zwar auf die Zulassungsstudie, in der der Initialzyklus an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine Soll-Vorschrift. Daher wird für das Trastuzumab-Schema, analog zum Pertuzumab-Therapieschema, von der Initialgabe am selben Tag ausgegangen. Bei 17 Behandlungszyklen ergibt dies in Summe 17 Behandlungstage unter Trastuzumab, und 8 Behandlungstage unter Docetaxel, unter der Annahme von 8 Behandlungszyklen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pertuzumab (Perjeta®)	7.560,00 mg (bei 17 Zyklen)
Trastuzumab (Herceptin®)	7.082,40 mg (bei 17 Zyklen, 68,1 kg)
Docetaxel (DOCE Onkovis)	1.050,00 mg bis 1.400,00 mg (75 mg / m ² bis 100 mg / m ² , 8 Zyklen, 1,75 m ² KOF)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Trastuzumab (Herceptin®)	7.082,40 mg (bei 17 Zyklen, 68,1 kg)
Docetaxel (DOCE onkovis)	1.050,00 mg bis 1.400,00 mg (75 mg / m ² bis 100 mg / m ² , 8 Zyklen, 1,75 m ² KOF)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch hängt von der Anzahl an verabreichten Zyklen / der Therapiedauer, der Definition des „Durchschnittspatienten“ und der damit einhergehenden verbrauchten Menge in mg (ggf. in Abhängigkeit von Körpergewicht [kg] bzw. Körperoberfläche [m²]) ab.

Für eine Behandlungsdauer von 12 Monaten wurde in Kapitel 3.3.1 für beide Therapieschemata mit maximal 17 Zyklen für Pertuzumab / Trastuzumab und 8 Zyklen Docetaxel festgelegt.

Zur Definition des „Durchschnittspatienten“ wird auf die Daten zur „Durchschnittspatientin“ zurückgegriffen, da Brustkrebs bei Männern nur sehr selten diagnostiziert wird. Die Daten des Statistischen Bundesamtes liefern bestmögliche Genauigkeit. [4] Hier wurden eine Körpergröße von 165 cm und ein Körpergewicht von 68,1 kg festgelegt. Diese Werte

entsprechen laut dem Mikrozensus der durchschnittlichen Bundesbürgerin (> 18 Jahre). [4]
Die Körperoberfläche (KOF [m²]) berechnet sich aus der Formel von Dubois & Dubois. [5]:

- $KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$ (G = Gewicht, H = Körpergröße)
- $KOF = 1,7503694 \text{ m}^2$
- $KOF = 1,75 \text{ m}^2$ (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß DDD für Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel

Die Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der Arzneimittel pro Patientin anhand von DDDs ist aus folgenden Gründen nur approximativ möglich:

Pertuzumab ist im ATC-Index noch nicht aufgeführt. (amtl. dt. Fassung 2013) [6] Es liegt keine DDD vor. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Pertuzumab anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt (siehe unten).

Für Trastuzumab ist im ATC-Index mit DDD, erstellt durch das WiDO (amtliche deutsche Fassung 2013), eine DDD von 20 mg zur parenteralen Verabreichung angegeben (L01XC03). [6;7]

Für Docetaxel ist im ATC-Index mit DDD (amtliche deutsche Fassung 2013) eine DDD von 6,43 mg zur parenteralen Verabreichung angegeben (L01CD02). [6;8]

Obwohl für Trastuzumab und Docetaxel laut WiDO 2012 DDDs vorliegen, ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt. [9] Laut Aussage des WiDO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für eine bestimmte Patientin oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ [9]

Aus diesem Grund hat die WHO keine DDDs für Trastuzumab und Docetaxel vergeben: „No DDDs have been established because of highly individualised use and wide dosage ranges. The doses used vary substantially because of various types and severity of neoplastic diseases, and also because of the extensive use of combination therapy. The consumption of the antineoplastic agents is in some countries measured in grams. This is recommended as a method to be used internationally for these particular agents.“ [10]

Nun handelt es sich bei Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel um Medikamente zur Behandlung onkologischer Erkrankungen, welche nicht täglich, sondern in Zyklen gegeben werden. Bei Pertuzumab und Trastuzumab ist die benötigte Dosis über die Behandlungsdauer

nicht gleichverteilt: so wird beim Initialzyklus eine höhere Dosis verabreicht als bei den Folgezyklen. Bei Trastuzumab und Docetaxel handelt es sich pro Zyklus nicht um eine Standarddosis, welche allen Patientinnen statisch gegeben wird: Die Dosierung muss patientenindividuell je nach Indikation und Gewicht bzw. Körperoberfläche angepasst werden. Das im Anwendungsgebiet gebräuchliche Verbrauchsmaß bei diesen Medikamenten ist dementsprechend nicht die Dosis pro Tag, sondern die Dosierung pro Zyklus bzw. die Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche.

Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß dem im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaß

Im Rahmen dieses Dossiers wird das im Anwendungsgebiet gebräuchliche Verbrauchsmaß Dosierung je Zyklus für Pertuzumab bzw. Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für Trastuzumab bzw. Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche für Docetaxel verwendet. Die Dosierungen wurden der Zulassungsstudie CLEOPATRA entnommen. Damit wird sichergestellt, dass sich die Argumentation bezüglich des Nutzens und Zusatznutzens auf die gleiche Basis bezieht wie die Kostendarstellung. Falls es Abweichungen zwischen der Zulassungsstudie CLEOPATRA und der Fachinformation gibt, werden diese dargestellt.

Pertuzumab wird nicht in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche gegeben; die Initialdosis beträgt 840 mg und die Erhaltungsdosis ab dem zweitem Zyklus 420 mg, einmal alle drei Wochen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. [3]

In der CLEOPATRA-Studie wird Trastuzumab in einer Initialdosis von 8 mg / kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 6 mg / kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen verabreicht. [11;12] Dies entspricht exakt der Dosierungsempfehlung für Trastuzumab. [2] Dosisanpassungen von Trastuzumab werden in der Fachinformation von Pertuzumab oder Trastuzumab nicht empfohlen. [2;3] Bei einer Initialdosis von 8 mg / kg und einer Erhaltungsdosis für 16 weitere Zyklen von 6 mg/kg ergibt sich bei einer durchschnittlichen Patientin von 68,1 kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.082,40 mg. [4]

Der Kombinationspartner Docetaxel wird in einer Dosis von 75 mg / m² KOF alle drei Wochen verabreicht. Es ist gemäß der Pertuzumab Fachinformation möglich, die Dosis auf 100 mg / m² zu steigern, wie es auch die Fachinformation für Docetaxel vorsieht, wenn Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab verabreicht wird. Diese Steigerung auf 100 mg / m² wurde in der Zulassungsstudie CLEOPATRA nur in wenigen Fällen (15,2 % der Patientinnen im Pertuzumab-Arm vs. 12,0 % im Vergleichsarm) vorgenommen. Da dies aber der in der Fachinformation angegebenen Dosierung entspricht, wird für den Jahresdurchschnittsverbrauch die Spanne von 75 mg / m² bis 100 mg / m² dargestellt. [11;12] Bei einer durchschnittlichen Patientin von 1,75 m² KOF ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.050,00 mg bis 1.400,00 mg. [4]

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Trastuzumab und Docetaxel bezieht sich sowohl auf das Pertuzumab-Therapieschema als auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, da die

Anzahl an Zyklen / die Therapiedauer und die verbrauchten Menge in mg pro „Durchschnittspatientin“ in beiden Gruppen identisch sind.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pertuzumab (Perjeta®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (14 ml enthalten 420 mg Pertuzumab entsprechend einer Konzentration von 30 mg/ml) 3.869,06 €	3.369,71 € (8,02 €/ mg)
Trastuzumab (Herceptin®)	Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (150 mg Trastuzumab Trockensubstanz ohne Lösungsmittel), 1 Stk., 866,21 €	740,19 € (4,93 €/ mg)
Docetaxel (DOCE onkovis)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (4 ml enthalten 80 mg Docetaxel entsprechend einer Konzentration von 20 mg / ml) 820,86 €	723,15 € (9,04 €/ mg)
Die Kosten pro mg wurden auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Alle weiteren Berechnungen wurden jedoch auf Basis der exakten Werte kalkuliert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). [13] In der politischen Diskussion befindet sich derzeit die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V: In der Lauer-Taxe vom 01.01.2013, welche auch zur Berechnung der Arzneimittelkosten herangezogen wird, wird ein Rabatt von 1,75 € gelistet. [14] Dieser Rabatt wird daher im Folgenden verwendet. Es wurde

jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der folgenden Berechnungen, welche auf Basis der Maßeinheit Milligramm durchgeführt wurden, wurden in Tabelle 3-18 zusätzlich die Kosten pro Milligramm nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte angegeben.

Kosten der Handelsform: Pertuzumab (Perjeta®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis in Höhe von 3.869,06 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 497,60 € Rabatt² für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1a SGB V. [13]
- 1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V, in Kombination mit dem de facto abgerechneten Rabatt von 1,75 € gemäß der Lauer-Taxe vom 01.01.2013. [13;14]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 3.369,71 €

Kosten der Handelsform: Trastuzumab (Herceptin®)

Es wurde die Handelsform von Trastuzumab mit dem günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Herceptin®, Stand 01.01.2013 - siehe Tabelle 3-18).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 866,21 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [13;14]

- 108,25 € Rabatt¹ für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1a SGB V.
- 16,02 € Rabatt durch Preismoratorium gemäß §130a Abs. 3a SGB V
- 1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V, in Kombination mit dem de facto abgerechneten Rabatt von 1,75 € gemäß der Lauer-Taxe vom 01.01.2013.

Daraus ergibt sich ein Betrag von 740,19 €

² Berechnet sich aus 16 % Rabatt auf einen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 3.110,00 € im Fall von Pertuzumab. Gemäß der aktuellen Gesetzgebung soll der erhöhte Rabatt von 16 % noch bis 31.12.2013 gültig sein. Es besteht allerdings Unsicherheit bezüglich der Entwicklung ab 01.01.2014. Aus diesem Grund wird hier davon ausgegangen, dass während Pertuzumabs erstem Jahr im Markt der erhöhte Rabatt gelten soll. Dies gilt analog auch für Trastuzumab.

Kosten der Handelsform: Docetaxel (DOCE Onkovis)

Es wurde die Handelsform von Docetaxel mit dem günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (DOCE onkovis, Stand 01.01.2013 - siehe Tabelle 3-18).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 820,86 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [13;14]

- 38,44 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 57,52 € Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß §130a Abs. 3b SGB V
- 1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V, in Kombination mit dem de facto abgerechneten Rabatt von 1,75 € gemäß der Lauer-Taxe vom 01.01.2013.

Daraus ergibt sich ein Betrag von 723,15 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	EKG	1 (vor Therapie-Beginn und bei jedem 3. Zyklus)	6
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor Therapie-Beginn und bei jedem 3. Zyklus)	6
		Praxisklinische Betreuung > 6 Stunden	1	1
		Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden	1	16
		Begleitmedikation Dexamethason bei Docetaxel	6 (pro Docetaxel-Zyklus, 2x täglich, über 3 Tage)	48
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	8*3 + 9 (während der Docetaxel-Gabe: wöchentlich; anschließend bei jedem Pertuzumab-/Trastuzumab-Zyklus)	33
		Überwachung Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin gesamt, Alkalische Phosphatase)	1 (bei jedem Docetaxel-Zyklus)	8
		Überwachung Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin)	1 (bei jedem Docetaxel-Zyklus)	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder	EKG	1 (vor Therapie-Beginn und alle 3 Monate)	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor Therapie-Beginn und alle 3 Monate)	4
		Praxisklinische Betreuung > 6 Stunden	1	1
		Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden	1	16

Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	Begleitmedikation Dexamethason bei Docetaxel	6 (pro Docetaxel-Zyklus, 2x täglich, über 3 Tage)	48
	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	8*3 + 9 (während der Docetaxel-Gabe: wöchentlich; anschließend bei jedem Trastuzumab-Zyklus)	33
	Überwachung Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase)	1 (bei jedem Docetaxel-Zyklus)	8
	Überwachung Nierenfunktion (Harnstoff, Kreatinin)	1 (bei jedem Docetaxel-Zyklus)	8
	Elektrolyt-Überwachung	1 (bei jedem Docetaxel-Zyklus)	8

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

Gemäß Fachinformation von Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel sind zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel notwendig. Diese werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird anhand der jeweiligen Fachinformation aufgeführt, durch welches Produkt die jeweilige Leistung bedingt ist. Es wird ebenfalls hergeleitet, wie oft die jeweilige Leistung im ersten Behandlungsjahr anfällt. [1-3]

HER2-Nachweis (IHC und ISH):

Pertuzumab: „Patienten, die mit Perjeta behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und / oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einer Ratio von $\geq 2,0$, die mit einem validierten Test ermittelt wurde.“ [3]

Trastuzumab: „Der HER2-Test ist obligatorisch vor Beginn der Therapie durchzuführen.“ [2]

Der Nachweis des Tumorstatus ist für eine Behandlung mit Pertuzumab / Trastuzumab verpflichtend. Gemäß S3 Leitlinien sollen beim invasiven Mammakarzinom „in der

Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden“; die Therapieentscheidung beruht auf diesen Ergebnissen. Die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. [15] Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Pertuzumab bzw. Trastuzumab zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Herzfunktionsprüfung:

Pertuzumab: „Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Perjeta und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt.“ [3]

Trastuzumab: „Alle Patienten, die für eine Behandlung mit Herceptin vorgesehen sind, jedoch insbesondere solche mit vorangegangener Behandlung mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC), sollten vor Therapie einer Prüfung der Herzfunktion einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie EKG, Echokardiogramm oder MUGAScan oder Magnetresonanztomographie unterzogen werden. [...] Bei allen Patienten sollte die Herzfunktion während der Therapie weiter überwacht werden (z.B. in Abständen von 12 Wochen).“ [2]

Docetaxel: „Wenn Patientinnen für eine Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab vorgesehen sind, sollten sie einer Prüfung der Ausgangsherzfunktion unterzogen werden. Die Herzfunktion sollte während der Therapie weiter überwacht werden (z. B. in Abständen von 3 Monaten), um Patientinnen zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln.“ [1]

- Die Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn und während der Therapie mit Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel ist verpflichtend bzw. wird nahegelegt.
- In der Fachinformation zu Trastuzumab wird explizit EKG, Echokardiogramm oder MUGAScan oder Magnetresonanztomographie zur Kontrolle der Herzfunktion erwähnt.
- In der klinischen Praxis wird die Prüfung der Herzfunktion häufig mittels EKG und Echokardiogramm durchgeführt. Daher werden auch für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten diese beiden Verfahren (in Kombination) unterstellt, und nicht MUGAScan oder Magnetresonanztomographie.
- Die Überprüfung soll gemäß Fachinformation Pertuzumab einmal vor Therapiebeginn, und dann kontinuierlich während der Therapie bei jedem dritten Zyklus stattfinden. Dies ist konform mit den Vorgaben der Fachinformationen für Trastuzumab und Docetaxel: Diese machen eine Überprüfung vor Beginn und während der Therapie (z.B. alle 12 Wochen) erforderlich. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich hieraus eine Anzahl von 6 Überprüfungen (einmal vor dem ersten Zyklus und im Anschluss daran beim dritten, sechsten, neunten, zwölften und fünfzehnten Zyklus).

Praxisklinische Betreuung:

Pertuzumab: „Die empfohlene Infusionsdauer für die Initialdosis beträgt 60 Minuten. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen über eine Dauer von 30 Minuten bis 60 Minuten verabreicht werden“. „, Nach jeder Infusion von Perjeta wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine nachfolgende Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel verabreicht wird [...]. Für weitere Informationen zur Dosierung von Trastuzumab und Docetaxel (beide können ebenfalls Nebenwirkungen verursachen) und um deren Anwendung zu verstehen, beachten Sie bitte die Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel.“ [3]

„Die Arzneimittel sollen sequentiell verabreicht werden.“ [3]

Trastuzumab: „Die Initialdosis Herceptin sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Verabreichen Sie die Dosis nicht als intravenöse Bolusinjektion. Eine intravenöse Infusion von Herceptin sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das in der Lage ist, Anaphylaxien zu behandeln, und ein Notfallkoffer sollte verfügbar sein. Die Patienten sollten zumindest während der ersten sechs Stunden nach Beginn der ersten Infusion und der ersten zwei Stunden nach Beginn der nachfolgenden Infusionen auf Symptome wie Fieber und Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Symptome überwacht werden.“ [2]

Docetaxel: „Docetaxel wird als einstündige Infusion alle 3 Wochen gegeben.“ [1]

- Basis für die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung sind die Fachinformationen der drei Arzneimittel bezüglich Infusions- und Nachbeobachtungszeit, und nicht die Zulassungsstudie für Pertuzumab (CLEOPATRA).
- Es muss zwischen der ersten Infusion, welche mit einer längeren Nachbeobachtungszeit für Trastuzumab verbunden ist, den weiteren Infusionen mit Docetaxel, und den Folgeinfusionen ohne Docetaxel unterschieden werden.
- Erste Infusion: Pertuzumab wird über 60 Minuten verabreicht, und weitere 60 Minuten überwacht. Laut Fachinformation Trastuzumab wird Trastuzumab über 90 Minuten, mit anschließender sechs-stündiger Überwachungszeit, und Docetaxel über 60 Minuten verabreicht; bei Docetaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit.
- Schon allein die Trastuzumab-Infusion mit der anschließenden Nachbeobachtungszeit veranlasst eine Überwachungszeit von > 6 Stunden und somit greift die praxisklinische Betreuungspauschale > 6 Stunden.
- Weitere Infusionen inklusive Docetaxel (Infusion Nummer 2-8): Gemäß den Fachinformationen wird Pertuzumab über 30 - 60 Minuten verabreicht, mit

anschließender 30-60-minütiger Nachbeobachtungszeit, Trastuzumab über 90 Minuten und Docetaxel über 60 Minuten. Docetaxel kann laut Fachinformation Docetaxel im unmittelbaren Anschluss an Trastuzumab gegeben werden: „Die folgenden Gaben von Docetaxel wurden unmittelbar nach Abschluss der Infusion von Trastuzumab gegeben, sofern die vorausgehende Dosis von Trastuzumab gut vertragen wurde.“ [1] Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von maximal 4,5 Stunden. Es greift also die Pauschale > 4 Stunden. Falls sich die Infusions- oder Nachbeobachtungszeit für Pertuzumab am unteren Ende der Range befindet, d.h. 30 Minuten, könnte die Patientin somit in die niedrigere Pauschale gleiten. Nichtsdestotrotz wird hier von den maximal möglichen Kosten ausgegangen, und daher die Betreuungspauschale > 4 Stunden angesetzt.

- Weitere Infusionen exklusive Docetaxel (Infusion Nummer 9-17): Pertuzumab wird über 30 - 60 Minuten verabreicht, mit anschließender 30-60 minütiger Nachbeobachtungszeit, Trastuzumab über 90 Minuten, mit anschließender zwei-stündiger Überwachungszeit. Somit fällt wiederum die Betreuungspauschale von > 4 Stunden an.
- In Summe fällt 16-mal die Betreuungspauschale > 4 Stunden und einmal die Betreuungspauschale > 6 Stunden an.

Prämedikation:

Docetaxel: „Soweit nicht kontraindiziert, kann zur Behandlung von Brustkrebs, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, Magenkarzinom und Kopf-Hals-Karzinomen eine Begleitmedikation, bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, verabreicht werden“. [1]

- Auch wenn die Fachinformation an dieser Stelle nicht gänzlich spezifisch ist („kann“), so wird in der klinischen Praxis bei einer Docetaxel-Gabe doch regelmäßig eine Prämedikation (in Form von Dexamethason) verabreicht. So wurde in der Zulassungsstudie CLEOPATRA der Mehrheit der Patienten Dexamethason verabreicht (78 % bzw. 77 % im Kontrollarm). [11;12] Folglich werden die hierdurch entstehenden Kosten an dieser Stelle berücksichtigt.
- Maßgeblich für die Berechnung der Kosten ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte sowie der in Abschnitt 3.3.3 spezifizierten Ausnahme bezüglich des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V). [13] Es wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg gemäß Lauer-Taxe herangezogen (Stand: 01.01.2013): Dexamethason ratiopharm 8 mg (100 Tabletten), Ratiopharm. [14]
- Bei einer medianen Gabe von 8 Zyklen Docetaxel ergeben sich somit, wenn 8 mg Dexamethason zweimal täglich über drei Tage hinweg verabreicht wird, 48 Gaben an

24 Tagen; dies entspricht einer Dosis von insgesamt 384 mg. Eine Packung Dexamethason ratiopharm 100 Tabletten à 8 mg kostet auf AVP-Basis 122,87 € Zwangsrabatte nach §130a SGB V existieren nicht. Der GKV entstehen nach Abzug der 1,75 € (§130 Abs. 1 SGB V, vgl. Abschnitt 3.3.3) 121,12 € Kosten pro Packung, und 0,15 € Kosten pro mg. Für eine Prämedikation mit Dexamethason ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 58,14 €

Prophylaxe:

Docetaxel: „G-CSF kann prophylaktisch gegeben werden, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen.“ [1]

Die Fachinformation von Docetaxel erläutert nicht näher, unter welchen Bedingungen Patienten G-CSF erhalten sollen. In der klinischen Praxis muss der Arzt patientenindividuell entscheiden, ob eine Prophylaxe nötig ist. Somit kann nicht pauschalisiert werden, dass dies bei der Mehrheit der Patienten und daher bei dem durchschnittlichen Patienten der Fall ist.

In der CLEOPATRA Studie wurde in 10 % (Placebo-Arm) bzw. 13 % (Pertuzumab-Arm) der Patienten G-CSF verabreicht. [11;12] Da dies nur einem kleinen Teil der Patienten entspricht, und nicht einem durchschnittlichen Patienten, werden G-CSF-Kosten an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Infusionsbedingte Reaktionen:

Pertuzumab: „Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Perjeta empfohlen.“ [3]

Trastuzumab: „Die Patienten sollten zumindest während der ersten sechs Stunden nach Beginn der ersten Infusion und der ersten zwei Stunden nach Beginn der nachfolgenden Infusionen auf Symptome wie Fieber und Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Symptome überwacht werden“. [2]

Docetaxel: „Die Patienten sollten vor allem während der ersten und zweiten Infusion mit Docetaxel wegen möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen streng überwacht werden.“ [1]

- Im Falle von infusionsbedingten Reaktionen können Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schnelle i.v.-Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika verabreicht werden. Die Fachinformation erläutert allerdings nicht näher, unter welchen Bedingungen dies der Fall sein soll. Eine infusionsbedingte Gabe dieser Medikamente in der Mehrheit der Patienten kann aus dem CSR nicht abgelesen werden. Daher werden diese Maßnahmen nicht in die Kostenübersicht aufgenommen.
- Die Überwachung des Patienten bezüglich injektionsbedingter Symptome wie Schüttelfrost oder Fieber ist mit der praxisklinischen Betreuung abgegolten.

Blutbild:

Pertuzumab: „Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen, Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.“ [3]

Docetaxel: „Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens ≥ 1500 Zellen / mm^3 beträgt. [...] Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Docetaxel. Der Nadir der Neutrophilen wird im Median nach 7 Tagen erreicht. Dieser Zeitraum kann jedoch bei ausgiebig vorbehandelten Patienten verkürzt sein. Häufige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei allen Patienten, die Docetaxel erhalten, erfolgen. Patienten sollten erst dann einen erneuten Docetaxelzyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens 1500 Zellen / mm^3 oder mehr erholt hat.“ [1]

Das Blutbild sollte vor und unter der Behandlung mit Docetaxel regelmäßig überprüft werden. Die Fachinformation spezifiziert nicht näher, was unter „häufig“ zu verstehen ist. Daher wird hier konservativ angenommen, dass das Blutbild nicht nur bei jeder Docetaxel-Gabe, sondern wöchentlich erstellt wird, solange Docetaxel verabreicht wird (8 Zyklen mit je 3 Blutbildern). Weiterhin wird angenommen, dass auch nach Beendigung der Docetaxel-Therapie regelmäßig, d.h. bei jedem Pertuzumab-/ Trastuzumab-Zyklus, Blutbilder erstellt werden. Folglich ergeben sich 24 Blutbilder unter Docetaxel, und weitere 9 Analysen unter der Folgetherapie, in Summe 33.

Überwachung der Leber-/Nierenfunktion/Elektrolyte:Pertuzumab:*Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

„Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Perjeta erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.“ [3]

Patienten mit Leberfunktionsstörung

„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben werden.“ [3]

Trastuzumab: „Spezielle pharmakokinetische Studien mit älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind nicht durchgeführt worden.“ [2]

Docetaxel: „Patienten mit verminderter Leberfunktion: [...] Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Es liegen

keine Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor, die mit Docetaxel behandelt wurden.“ [1]

- Da die Abgrenzung von Patientinnen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen im Anwendungsgebiet problematisch ist, werden die Erfordernisse zur Überwachung von Patientinnen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung auf alle Patientinnen übertragen. Damit ergibt sich eine Überschätzung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen.
- Die Fachinformation ist bezüglich der Kontrollfrequenz nicht spezifisch. Es wird angenommen, dass die entsprechenden Werte (Leber: GPT, GOT, Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase; Niere: Harnstoff und Kreatinin; Elektrolyte: Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium) in der klinischen Praxis bei jedem Docetaxel-Zyklus getestet werden, also 8 mal im ersten Behandlungsjahr.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Trastuzumab und Docetaxel

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gleichzeitig Teil des Therapieschemas mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pertuzumab: Pertuzumab wird zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben. Die weiter oben dargestellten GKV-Leistungen für Pertuzumab beruhen bereits auf den Fachinformationen von Trastuzumab und Docetaxel und können daher auch für die GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. Im Vergleich zu Trastuzumab nimmt Pertuzumab prinzipiell keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen in Anspruch, daher sind die zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie fast identisch mit denen des Pertuzumab-Regimes.

Drei potentiell unterschiedliche Komponenten müssen jedoch im Einzelfall betrachtet werden:

Ein Unterschied zwischen den beiden Regimen besteht in der gesamten Therapiedauer. Allerdings wird bei beiden Therapieschemen im Median länger als ein Jahr behandelt, wie in 3.3.1 dargelegt; somit ist dieser Unterschied für die hier geforderte Darstellung der jährlichen Therapiekosten nicht relevant.

Ein zweiter Unterschied besteht in der Überwachung der Herzfunktion, welche bei Pertuzumab vor Beginn der Therapie und bei jedem dritten Zyklus überprüft werden soll. Bei Trastuzumab und Docetaxel ist gemäß ihren Fachinformationen lediglich eine Überprüfung vor Beginn der Therapie, sowie in Abständen von 3 Monaten vorgeschrieben. Dies macht also in Summe vier Überprüfungen (und nicht sechs, wie bei Pertuzumab).

Ein weiterer Unterschied ergibt sich aus der praxisklinischen Betreuungspauschale, welche von der jeweiligen Infusions- und Nachbeobachtungszeit abhängt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie muss hier von den Infusions- und Überwachungszeiten für Trastuzumab und Docetaxel gemäß Fachinformation ausgegangen werden. Wie schon bei den Über-

legungen zu Pertuzumab sollen hier der erste Zyklus, die Zyklen inklusive Docetaxel, sowie die Zyklen ohne Docetaxel separat betrachtet werden:

Erster Zyklus: Auf Grund der 90-minütigen Infusion sowie der sechs-stündigen Nachbeobachtungszeit fällt (wie oben) die Pauschale > 6 Stunden an. [2]

Folge-Zyklen inkl. Docetaxel (Zyklus 2-8): Bei den folgenden Infusionen fallen 90 Minuten Infusionszeit für Trastuzumab plus 60 Minuten Docetaxel Infusionszeit an. Wenn man ebenso wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel davon ausgeht, dass Docetaxel in unmittelbarem Anschluss an Trastuzumab gegeben wird, ergeben sich hier > 2 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen.

Folge-Zyklen exkl. Docetaxel (Zyklus 9-17): Hier ist jetzt nur noch Trastuzumab relevant, d.h. 90-minütige Infusion und zweistündige Nachbeobachtung. Daher ergeben sich hier weniger als vier, jedoch mehr als zwei Stunden. Hier greift die entsprechende Betreuungspauschale > 2 Stunden.

In Summe fällt 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 2 Stunden an. Dies ist nicht identisch mit den bei Pertuzumab zusätzlich anfallenden Kosten im Sinne der praxisklinischen Betreuungspauschale.

Insgesamt folgt hieraus, dass es einen Unterschied bezüglich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zwischen Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt: sowohl die Überwachung der Herzfunktion als auch die praxisklinische Betreuungspauschale führen zu höheren Kosten für die GKV im Pertuzumab-Therapieschema im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
EKG	7,96 €
Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	33,59 €
Praxisklinische Betreuung > 6 Stunden	140,39 €
Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden	95,48 €
Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden	50,22 €
Prämedikation gesamt	58,14 €
Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	1,10 €
Überwachung Leberfunktion	1,00 €
Überwachung Nierenfunktion	0,50 €
Elektrolyt-Überwachung	2,40 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-20 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung dar (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2013). [16] Die dieser Kostendarstellung zu Grunde liegenden EBM-Kennziffern sowie deren Bewertung (in Punkten oder Euro) werden in der folgenden Tabelle 3-21 dargestellt:

Tabelle 3-21: Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen – Zugrundeliegende EBM-Kennziffern

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zuzuordnende EBM-Kennziffern	Bewertung gemäß EBM
EKG	27320	225 Punkte
Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	33022	950 Punkte
Praxisklinische Betreuung > 6 h	01512	3.970 Punkte
Praxisklinische Betreuung > 4 h	01511	2.700 Punkte
Praxisklinische Betreuung > 2 h	01510	1.420 Punkte
Mechanisierter vollständiger Blutstatus	32122	1,10 €
Überwachung Leberfunktion	32070 (GPT)	0,25 €
	32069 (GOT)	0,25 €
	32058 (Bilirubin gesamt)	0,25 €
	32068 (Alkalische Phosphatase)	0,25 €
Überwachung Nierenfunktion	32065 (Harnstoff)	0,25 €
	32066 (Kreatinin (Jaffé-Methode))	0,25 €
Elektrolyt-Überwachung	32081 (Kalium)	0,25 €
	32082 (Calcium)	0,25 €
	32083 (Natrium)	0,25 €
	32084 (Chlorid)	0,25 €
	32248 (Magnesium)	1,40 €

Um die mit einem Punktwert versehenen Leistungen in Kosten ausdrücken zu können, muss auf den Bundeseinheitlichen Basisfallwert zurückgegriffen werden. Gemäß Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V in seiner 30. Sitzung am 15. / 30. August 2012 wird der Bundeseinheitliche Basisfallwert für 2013 wie folgt quantifiziert: „Auf der Grundlage der unter Nr. 2 beschriebenen Datenbasis und nach umfassender und vollständiger Berücksichtigung der Anpassungsfaktoren nach § 87 Abs. 2g SGB V wird der Orientierungswert zur Vergütung der vertragsärztlichen Leistungen gemäß § 87 Absatz 2e SGB V für das Jahr 2013 auf 3,5363 Cent festgelegt.“ [17] Daraus ergeben sich, basierend auf dem zugeordneten EBM-Punktwert, für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folgende Kosten, die bereits in Tabelle 3-19 gelistet wurden:

- EKG 7,96 €
- Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) 33,59 €
- Praxisklinische Betreuung

- für Pertuzumab-Schema 1.668,07 €
- für zweckmäßige Vergleichstherapie 943,84 €

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe gesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	Kontrolle der Herzfunktion (EKG u. Echokardiogramm)	249,31 €	1.044.605 €
		Praxisklinische Betreuung	1.668,07 €	6.989.225 €
		Prämedikation	58,14 €	243.597 €
		Vollständiges Blutbild mit automat. Differenzierung	36,30 €	152.097 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €	33.520 €
		Überwachung Nierenfunktion	4,00 €	16.760 €
		Elektrolyt-Überwachung	19,20 €	80.448 €
		Summe	2.043,02 €	8.560.252 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	Kontrolle der Herzfunktion (EKG u. Echokardiogramm)	166,21 €	696.404 €
		Praxisklinische Betreuung	943,84 €	3.954.683 €
		Prämedikation	58,14 €	243.597 €
		Vollständiges Blutbild mit automat. Differenzierung	36,30 €	152.097 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €	33.520 €
		Überwachung Nierenfunktion	4,00 €	16.760 €
		Elektrolyt-Überwachung	19,20 €	80.448 €
		Summe	1.235,68 €	5.177.508 €
Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro wurden auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Alle weiteren Berechnungen wurden jedoch auf Basis der exakten Werte kalkuliert.				

Diese Kostenkalkulation zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Tabelle 3-22 impliziert, dass alle in Kapitel 3.2.3 und 3.2.4 angeführten, potentiell in das Anwendungsgebiet fallenden Patientinnen (4.190 Patientinnen) mit dem Pertuzumab-Therapieschema bzw. dem Trastuzumab/Docetaxel-Therapieschema behandelt werden, und die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folglich für jede dieser Patientinnen anfallen. In Kapitel 3.3.5 werden zusätzlich die in der Realität erwarteten Versorgungsanteile berücksichtigt, welche die mögliche Patientenpopulation reduzieren und somit zu in der Realität geringeren Kosten für die GKV führen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	107.138 €- 110.302 €	448.908.028 €- 462.164.272 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	45.676 €- 48.840 €	191.381.757 € 204.638.000 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, **Tabelle 3-12**, sowie Abschnitt 3.2.4, **Tabelle 3-14** dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen, d.h. 4.190 Patientinnen, vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Mg-genaue Abrechnung

Für die Jahrestherapiekostenberechnung wurde unterstellt, dass Restmedikamente nicht verworfen werden, sondern dass mg-genau abgerechnet wird.

Für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab sind Überlegungen bezüglich Verwurf nicht notwendig, da es sich hierbei um eine fixe Dosis von 420 mg handelt, welche bei jedem Zyklus verabreicht wird, so dass es nicht zu Verwurf kommen kann.

Annahmen zu Verwurf sind jedoch für das Backbone-Schema aus Trastuzumab und Docetaxel nötig:

Verwurf ist gemäß der 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 (Anlage 3) nach folgenden Kriterien abrechenbar: „Verwurf ist die nicht mehr weiterverarbeitbare Teilmenge. Nicht angebrochene abgeteilte Packungseinheiten sind bis zum Erreichen des Verfalldatums weiterverarbeitbar. Nicht mehr weiterverarbeitbar sind Anbrüche, deren Haltbarkeit überschritten ist oder die aus rechtlichen Gründen nicht in einer anderen Rezeptur verarbeitet

werden dürfen. Bei der Beurteilung der Haltbarkeit des Anbruchs des weiterverarbeitbaren Fertigarzneimittels sind die Angaben in der Fachinformation zu berücksichtigen.“ [18]

Die Fachinformation für Trastuzumab beschreibt die Haltbarkeit folgendermaßen: „Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ist die rekonstituierte Lösung physikalisch und chemisch 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C stabil. Jegliche verbleibende Lösung muss verworfen werden.“ Des Weiteren kann die Infusion nach der Zubereitung bei „Verdünnung unter aseptischen Bedingungen“ für „24 Stunden aufbewahrt werden“. [2]

Bei Docetaxel beträgt die Haltbarkeit laut Fachinformation „nach Anbruch (unverdünnt, aber mit mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme): 28 Tage bei 25 °C.“ Nach Verdünnung soll die verdünnte Lösung „direkt nach der Herstellung verbraucht werden. Es wurde jedoch eine physikalisch-chemische Stabilität der mit der empfohlenen Glucose 50 mg / ml (5 %) Infusionslösung und Natriumchlorid 9 mg / ml (0,9 %) Infusionslösung verdünnten Lösung über 8 Stunden bei unter 25 °C und normalen Lichtverhältnissen und über 3 Tage bei 2 °C – 8 °C gezeigt.“ [1]

Nun handelt es sich bei Docetaxel und Trastuzumab nicht um Nischenmedikamente, sondern um Medikamente, welche mehr als ein Anwendungsgebiet abdecken und regelmäßig verordnet werden. Dies ermöglicht eine Weiterverwendung derselben Packung für andere Patienten, solange die medikamenten-spezifische Haltbarkeit laut Fachinformation beachtet wird. Folglich wird es im Praxisalltag nach der Verabreichung eines Zyklus nur selten zum Verwurf des Restmedikamentes kommen, denn die Packungen können bzw. sollen weiterverwendet werden. Manche Restmedikamente werden wahrscheinlich verworfen, aber valide Daten über die Größenordnung dieses Verwurfs existieren nicht. Für die Kostenkalkulationen wird daher angenommen, dass Restmedikamente nicht verworfen werden. Dies kann zu einer begrenzten Unterschätzung der Kosten für die GKV führen. Da jedoch nicht beziffert werden kann, welche Menge an Verwurf tatsächlich anfällt, wird davon ausgegangen, dass eine Milligramm-genaue Abrechnung die bestmögliche Näherung darstellt.

Jahrestherapiekosten Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

Die Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin (68,1 kg bei einer Körperoberfläche von 1,75 m²) berechnen sich wie folgt:

Pertuzumab wird in einem drei-wöchentlichen Zyklus verabreicht. Die Initialdosis beträgt 840 mg IV. Ab der zweiten Gabe werden dann stetig 420 mg verabreicht. Unter der Annahme von 17 Zyklen wird somit eine Wirkstoffmenge von 7.560 mg im ersten Behandlungsjahr benötigt, vgl. Abschnitt 3.3.2 Bei Kosten von 8,02 € pro mg für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies auf das erste Behandlungsjahr hochgerechnet Kosten für die GKV von 60.654,78 €

Während die Kosten pro mg für die GKV als gerundeter Wert dargestellt sind, wurden die Kosten pro Behandlungsjahr für Pertuzumab und auch für die nachfolgenden Produkte und Berechnungen auf Basis der exakten Zahl berechnet.

Da Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gegeben wird, müssen entsprechend auch diese Kosten berücksichtigt werden:

Trastuzumab wird ebenso wie Pertuzumab in einem drei-wöchentlichen Zyklus verabreicht, wie bereits im Abschnitt 3.3.1 beschrieben. Die Initialdosis beträgt 8 mg/kg IV; in der Erhaltungsphase ab dem zweiten Zyklus werden 6 mg/kg verabreicht. Werden wie auch für Pertuzumab 17 Zyklen verabreicht und geht man von einer durchschnittlichen Patientin von 68,1 kg aus, so wird eine Wirkstoffmenge von 7.082,40 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Wie in Abschnitt 3.3.3 dargestellt, kostet 1 mg Trastuzumab die GKV 4,93 €. Wenn kein Verwurf unterstellt wird, entspricht dies Trastuzumab-Kosten für die GKV von 34.948,81 € für das erste Behandlungsjahr einer Pertuzumab-Patientin.

Analog ergeben sich die Kosten, die der GKV für Docetaxel entstehen: Auch Docetaxel wird in einem drei-wöchentlichen Zyklus verabreicht. Bei einer Dosierung von 75 mg / m², wie im CSR, bzw. einer Dosierung von 100 mg / m², wie in der Docetaxel Onkovis Fachinformation, und einer durchschnittlichen Patientin von 1,75 m² Körperoberfläche, und einer medianen Therapiedauer von 8 Zyklen ergeben sich 1.050 mg bzw. 1.400 mg an benötigter Dosis, wie in Abschnitt 3.3.1 erläutert. Bei Kosten von 9,04 € pro mg Docetaxel für die GKV entstehen der GKV Kosten in Höhe von 9.491,34 € bzw. 12.655,13 € für den Docetaxel-Teil der Pertuzumab-Behandlung.

Zu diesen Medikamentenkosten für Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel addieren sich die zusätzlichen der GKV anfallenden Kosten in Höhe von 2.043,02 € wie in Kapitel 3.3.4 dargestellt. Somit ergeben sich für die GKV Kosten von 107.138 € bis 110.302 € pro Patientin pro erstem Behandlungsjahr.

Bei einer potentiellen Patientenpopulation von 4.190 (vgl. Kapitel 3.2.3, 3.2.4) belaufen sich insgesamt die Kosten für die GKV auf 448.908.028 € bis 462.164.272 €

Jahrestherapiekosten Trastuzumab und Docetaxel:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist im Therapieschema für das zu bewertende Arzneimittel enthalten, ebenso ist die Therapiedauer im ersten Behandlungsjahr identisch in beiden Armen (17 Zyklen Trastuzumab bzw. Pertuzumab / Trastuzumab, 8 Zyklen Docetaxel). Daher wird an dieser Stelle auf die Argumentation zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels verwiesen: Wie oben dargestellt, fallen für Trastuzumab Kosten in Höhe von 34.948,81 € für Docetaxel Kosten in Höhe von 9.491,34 € bzw. 12.655,13 € im ersten Behandlungsjahr an. Wie in Abschnitt 3.3.4 gezeigt, belaufen sich die zusätzlich notwendigen Kosten bei der Behandlung mit Trastuzumab / Docetaxel auf 1.235,68 € pro Patientin pro erstem Behandlungsjahr. Insgesamt fallen somit für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten von 45.676 € bzw. 48.840 € (je nach Docetaxel Dosierung) an. Bei einer

Patientenpopulation von 4.190 belaufen sich insgesamt die Kosten für die GKV auf 191.381.757 € bis 204.638.000 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Herleitung der Behandlungsanteile

In Kapitel 3.2.3 wird die relevante Zielpopulation von Pertuzumab beschrieben als erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Die GKV-Zielpopulation wird für das Jahr 2013 mit 4.190 Patienten beziffert. Für diese Patienten wird durch die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht.

In den folgenden Abschnitten wird eine Abschätzung der real zu erwartenden Behandlungsanteile mit Pertuzumab getroffen, indem – ausgehend von dieser Maximalpopulation – Patientengruppen zum Abzug gebracht werden, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für Pertuzumab in Frage kommen bzw. nicht zu Lasten der GKV behandelt würden. Zur Quantifizierung dieser Patientengruppen werden Marktforschungsdaten zur aktuellen Versorgungssituation herangezogen.

In allen nachfolgenden Abschnitten dieses Kapitels wird der lokal rezidivierende, inoperable Brustkrebs nicht separat behandelt. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass bei diesem Krankheitsbild ein palliatives Therapieziel im Vordergrund steht, so dass die reale Versorgungssituation vergleichbar mit der des metastasierten Brustkrebses ist. [19]

Aktuelle Versorgungssituation

Eine grundsätzliche Voraussetzung für den Einsatz von Pertuzumab ist die Chemotherapiefähigkeit des Patienten. Aus einer internationalen, von der F. Hoffmann-La Roche AG in Auftrag gegebenen Patientendokumentation geht hervor, dass der Anteil der Patienten, die in Deutschland in der ersten Therapielinie eine systemische Behandlung mit einer

Chemotherapie erhalten, zwischen Anfang 2011 und Mitte 2012 von 78 % auf 85 % gestiegen ist. Unter der Annahme, dass es sich dabei um einen Trend zugunsten der Chemotherapie handelt, basieren alle nachfolgenden Berechnungen ausschließlich auf dem aktuellsten, höchsten Wert aus 2012 (85 %). [20] Eine Beschreibung der Methodik dieser Marktforschungsanalyse befindet sich im Abschnitt Informationsbeschaffung (Kapitel 3.3.7), detaillierter ebenfalls im Anhang.

Basierend auf diesen Marktforschungszahlen geht die Roche Pharma AG davon aus, dass auch zukünftig etwa jeder sechste Patient (15 %) nicht für eine Chemotherapie in Frage kommt. [20] Gründe dafür können neben dem Patientenwunsch auch der unzulängliche Allgemeinzustand des Patienten sein. Im Umkehrschluss können 85 % der Patienten als chemotherapiefähig eingestuft werden. Wendet man den Anteil von 85 % auf die Zielpopulation von Pertuzumab für das Jahr 2013 an, bleiben 3.562 Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen.

In knapp zwei Drittel der Fälle (63 %) besteht die Erstlinien-Chemotherapie derzeit aus einer Taxan-Behandlung. [21] Entsprechend der Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien [15;22-24] hat sich Trastuzumab als Therapiestandard in Kombination mit Taxanen etabliert: Von den Taxan-behandelten Patienten erhalten 89 % im Rahmen der Erstlinientherapie zusätzlich eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab. Diese Verteilung geht aus einer nationalen, von der Roche Pharma AG unterstützten Patientendokumentation hervor. Insgesamt nehmen pro Welle 160 bis 180 Einrichtungen an dieser Erhebung teil, unter denen sich Gynäkologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befinden. In jeder Welle werden insgesamt 1.600 Patientenfälle retrospektiv dokumentiert. [21] Eine detaillierte Beschreibung der Methodik dieser Studie befindet sich im Abschnitt Informationsbeschaffung (Kapitel 3.3.7) und noch detaillierter bei dem jeweiligen Volltext in Modul 5.

Die Roche Pharma AG nimmt an, dass die oben dargestellten Behandlungsanteile mit Taxanen und Trastuzumab mittelfristig relativ stabil bleiben, so dass sie zur Abschätzung der real für Pertuzumab in Frage kommenden Patientenpopulation herangezogen werden können. Bei einer exakten Auslegung der Indikation von Pertuzumab kämen zur Bestimmung der realen Behandlungsanteile nur die Patienten in Frage, die mit Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab behandelt werden. Die Roche Pharma AG geht aber davon aus, dass Docetaxel und Paclitaxel sowohl aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur gleichen Wirkstoffklasse (Taxane), als auch wegen ihres gleichermaßen hohen Empfehlungsgrades in Leitlinien von den Ärzten als ähnlich wahrgenommen werden. [15;22] Dies entspricht der Einschätzung des G-BA, der im Rahmen der Beratung zu Pertuzumab bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Taxane ebenfalls nicht weiter differenziert hat. „Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs hat der G-BA bestimmt: Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel).“ [25] Deshalb ist nicht auszuschließen, dass in der praktischen Anwendung Pertuzumab auch in Kombination mit Paclitaxel zum Einsatz kommen wird oder dass Ärzte zukünftig vermehrt Docetaxel statt

Paclitaxel einsetzen, um Pertuzumab innerhalb der Zulassung verabreichen zu können. Aus diesem Grund geht die Roche Pharma AG für die weiteren Berechnungen davon aus, dass alle Patienten, die ein Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten, potenzielle Pertuzumab-Patienten sind ($63\% \text{ Behandlungsanteil Taxane} \times 89\% \text{ Behandlungsanteil Trastuzumab} = 56\%$). Ausgehend von 3.562 chemotherapiefähigen Patienten bedeutet dies für das Jahr 2013 ein Pertuzumab-Potenzial von 1.997 Patienten.

Anzahl von Patientinnen, die in klinischen Studien behandelt werden

Daten aus einer internationalen Patientendokumentation zeigen, dass in Deutschland zwischen Anfang 2011 und Mitte 2012 etwa 1 % aller HER2-positiven Mammakarzinom-Patienten ihre Erstlinientherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhielt. Mangels alternativer Datenquellen wird dieser Anteil auch für die Zukunft angenommen. Damit reduziert sich die Zahl der potenziellen Pertuzumab-Patienten, die 2013 zu Lasten der GKV behandelt werden könnten, auf 1.977. [20]

Behandlungsanteile mit Pertuzumab

Wie oben hergeleitet, besteht das Patientenpotenzial von Pertuzumab für das Jahr 2013 aus 1.977 GKV-Patienten mit positivem HER2-Status, die zur Behandlung ihres metastasierten Brustkrebses eine Erstlinientherapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten. Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass aufgrund des therapeutischen Vorteils der Behandlung mit Pertuzumab im Durchschnitt über das gesamte Jahr 2013 zwei Drittel dieser Patienten zusätzlich auf Pertuzumab eingestellt werden (66 %). Dies entspricht einer Patientenzahl von 1.305 im Jahr 2013. Die Abschätzung dieser Behandlungsanteile basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Diese werden gestützt durch Ergebnisse einer quantitativen Marktforschung, in der Ärzte zu ihrem Kenntnisstand neuer Behandlungsoptionen und ihrem potenziellen Therapieverhalten befragt wurden. Unter anderem sollten die Befragten auf Basis eines Produktprofils von Pertuzumab dessen zukünftige Einsatzhäufigkeit bei unterschiedlichen Patiententypen abschätzen. In Abhängigkeit von Alter, Vorbehandlung, ECOG Performance-Status und Begleiterkrankungen der hypothetischen Patienten gaben die Ärzte an, Pertuzumab innerhalb der Zulassung bei 43 % bis 78 % ihrer Patienten einsetzen zu wollen. [26]

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Pertuzumab keine Gegenanzeigen vor (Fachinformation Pertuzumab). [3] Einige Patientengruppen mit kardialer Vorbelastung (z.B. LVEF-Werte von $\leq 50\%$ vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese) waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen, so dass für sie keine Daten vorliegen (Fachinformation Pertuzumab). [3] Es wird aber davon ausgegangen, dass Patienten mit diesen Begleiterkrankungen i.d.R. auch nicht für eine Chemo- bzw. Trastuzumab-Therapie in Frage kommen und daher über die vorangegangenen Berechnungen bereits aus

der Zielpopulation ausgeschlossen wurden. Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht weiter aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Pertuzumab nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Dafür spricht zum einen, dass Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen, trotzdem einen Teil der Behandlung erhalten, so dass der Versorgungsanteil mit Pertuzumab unterschätzt werden würde, wenn man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation herausrechnet. Zudem wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Therapieabbruch bereits über die vorherigen Berechnungen aus der Zielpopulation ausgeschlossen, da sie ebenfalls nicht für eine Therapie mit Taxanen und Trastuzumab in Frage kämen. Alle verbleibenden Patienten können demnach potenziell bis zum geplanten Therapieende mit Pertuzumab behandelt werden.

Aufteilung ambulant / stationär

Auf Basis einer internationalen Patientendokumentation, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG durchgeführt wurde, verteilen sich die Patienten mit Erstlinienbehandlung ihres metastasierten Brustkrebses folgendermaßen auf die beiden Sektoren:

Von den dokumentierten Patienten wurden 16 % im stationären Bereich behandelt, während 84 % eine ambulante Therapie erhielten. Überträgt man diese Verteilung auf den oben hergeleiteten Versorgungsanteil mit Pertuzumab, werden im Jahr 2013 somit 1.097 Patienten im ambulanten und 209 Patienten im stationären Bereich mit Pertuzumab behandelt (siehe auch Tabelle 3-24). [20]

Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Pertuzumab, Prognose 2013:

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	4.190
Behandelt mit Chemotherapie (85 %)	3.562
Behandelt mit Trastuzumab in Kombination mit Taxantherapie (56 %)	1.997
Behandelt außerhalb von klinischen Studien (99 %)	1.977
Behandlungsanteil mit Pertuzumab (66 %)	1.305
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0 %)	1.305
Versorgungsanteil Pertuzumab innerhalb der Zielpopulation	1.305 ($\hat{=}$ 31 % der GKV-Zielpopulation)
davon ambulant (84 %)	1.097*
davon stationär (16 %)	209*
*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell (Kapitel 3.2.3) sowie zur Abschätzung der ambulanten und stationären Patientenpopulation von Pertuzumab wurde die finale Schätzgröße aufgerundet, während in allen anderen Schritten mit präzisen Zahlen gerechnet wurde.	

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	107.138 €- 110.302 €	117.530.336 € 121.001.004 €

Wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt, betragen die Kosten für das Therapieschema aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel 107.138 € - 110.302 €, je nach Docetaxel-Dosierung. Bei einer Gesamtpatientenpopulation in 2013 von 1.097 ambulant behandelten Patientinnen unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile von Pertuzumab, wie oben

dargestellt, ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten für die GKV von 117.530.336 € bis 121.001.004 €

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt fallen geringer aus als die Werte, welche in Kapitel 3.3.5 (Angaben zu den Jahrestherapiekosten) dargestellt werden. Dies liegt daran, dass die Anzahl der ambulant behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile geringer ausfällt als die potentielle Patientenpopulation (Kapitel 3.2.4).

Die Kalkulation auf Basis der Versorgungsanteile unterstellt, dass, sobald Pertuzumab in Deutschland verfügbar ist, alle Patienten unmittelbar damit behandelt werden. Da in der Realität davon auszugehen ist, dass eine zeitliche Entzerrung stattfindet, und viele Patienten erst im Laufe des Jahres damit behandelt werden, entspricht diese Kalkulation somit einer Überschätzung der Kosten für die GKV.

Versorgungsanteile mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie bereits im Rahmen der Angaben zur aktuellen Versorgungssituation dargestellt, ergeben sich aus aktuellen Marktforschungsstudien folgende Versorgungsanteile für die zweckmäßige Vergleichstherapie: Von den 85 % der HER2-positiven Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Chemotherapie erhalten, werden 63 % mit einem Taxan behandelt. Von diesen Taxan-Patienten erhalten 89 % zusätzlich eine Trastuzumab-Therapie. [20;21]

Auf die gesamte Zielpopulation bezogen ergibt sich daraus ein Versorgungsanteil mit Taxanen in Kombination Trastuzumab von 47,7 % (= 85 % x 63 % x 89 %).

Tabelle 3-26: Aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs

Wirkstoff	Versorgungssituation
Taxan + Trastuzumab	47,7 %
Andere Chemotherapie-Regime (inkl. Kombinationstherapien mit Antikörpern sowie Taxan-Therapie ohne Trastuzumab)	37,3 %
Andere medikamentöse Therapien (ohne Chemotherapie)	15,0 %

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

Entwicklung der Zielpopulation 2013 bis 2018

Die Roche Pharma AG geht auf Basis des mortalitätsbasierten Inzidenzmodells (siehe Kapitel 3.2.3) von einem leichten Rückgang der Zielpopulation im Zeitverlauf aus. Der Anteil der Patienten, die zu Lasten der GKV behandelt werden, wird sich nach Annahme der Roche Pharma AG konstant verhalten.

Tabelle 3-27: Entwicklung der Zielpopulation, 2013 – 2018

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Neu erkrankte, erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	4.708* (3.707-5.754)	4.701* (3.701-5.746)	4.697* (3.698-5.742)	4.690* (3.692-5.732)	4.679* (3.684-5.719)	4.690* (3.677-5.708)
Anteil GKV-Patienten	(89 %)	(89 %)	(89 %)	(89 %)	(89 %)	(89 %)
Neu erkrankte erwachsene GKV-Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	4.190 (3.299-5.121)	4.184 (3.294-5.114)	4.180 (3.291-5.110)	4.174 (3.286-5.101)	4.164 (3.279-5.090)	4.156 (3.273-5.080)
*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell (Kapitel 3.2.3), wurde die finale Schätzgröße aufgerundet, während für vorhergehende und nachfolgende Schritte mit präzisen Zahlen gerechnet wurde.						

Entwicklung der Versorgungsanteile 2013 bis 2018

In Tabelle 3-24 wurde hergeleitet, dass im Jahr 2013 nach Einschätzung der Roche Pharma AG 66 % aller Patienten, die real für eine Therapie mit Pertuzumab in Frage kommen, auch eine Therapie mit Pertuzumab erhalten werden. Die Roche Pharma AG nimmt an, dass dieser Behandlungsanteil von 66 % im Jahr 2013 auf 85 % im Jahr 2018 steigen wird. Legt man als Basis nicht die real in Frage kommenden Patienten, sondern die gesamte GKV-Zielpopulation zugrunde, entspricht dies einem Anstieg des Versorgungsanteils mit Pertuzumab von 31 % im Jahr 2013 (vgl. Tabelle 3-24) auf 40 % im Jahr 2018.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de, mit Ausnahme von Pertuzumab) zu finden ist. [1-3] Gemäß Fachinformation wird bis zum Progress therapiert; daher wurde die Therapiedauer auf Basis des medianen PFS abgeleitet.[2;3]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von Pertuzumab und der relevanten Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel als unzureichend eingestuft. Aus diesem Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus, pro kg und pro m² verwendet. Zur Definition der „Durchschnittspatientin“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. [4;5]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01. Januar 2013). [14] Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. [13] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. Januar 2013 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,75 €). [14] Die potentielle Änderung des Rabatts nach § 130a Abs. 1a SGB V zum 01.01.2014 wurde dabei nicht berücksichtigt. Die Kosten pro mg wurden auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Alle weiteren Berechnungen wurden jedoch auf Basis der exakten Werte kalkuliert.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service) vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Beim Fehlen spezifischer Angaben sowohl in den Fachinformationen als auch in den Leitlinien wurden basierend auf dem CSR zur Zulassungsstudie CLEOPATRA Annahmen zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung getroffen, um den klinischen Alltag so valide wie möglich darzustellen.

Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01. 01.2013) berechnet. [1-3;11;12;14]

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2013. [16]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Verwurf ist nicht relevant für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab. Für das *Backbone Schema* bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie wird kein Verwurf berücksichtigt.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Die Methodik und Repräsentativität der beiden hier verwendeten Patientendokumentationen wird detaillierter bei den jeweiligen Referenzen präsentiert. [20;21]

Aktuelle Versorgungssituation und Herleitung der Behandlungsanteile mit Pertuzumab

Zur Herleitung der Annahmen zum Chemotherapie-Anteil innerhalb der Zielpopulation wurden die Ergebnisse der „HER2 BC Tracking Study“ herangezogen. [20] Die „HER2 BC Tracking Study“ ist die einzige der Roche Pharma AG vorliegende aktuelle Patientendokumentation, in der auch Fälle erfasst werden, die keine Chemotherapie erhalten. Für die im Rahmen dieses Nutzendossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse der beiden Wellen aus dem Jahr 2011 sowie der ersten beiden Wellen des Jahres 2012 zugrunde gelegt (Welle 1: Q2 / 2011, Welle 2: Q4 / 2011, Welle 3: Q1 / 2012, Welle 4: Q2 / 2012). Da bezüglich des Anteils Chemotherapie-behandelter Patientinnen ein ansteigender Trend über die Wellen zu beobachten war, wurde für die Berechnungen nur der Wert der aktuellsten Welle verwendet.

Die in Kapitel 3.3.6 gemachten Angaben zur Einsatzhäufigkeit der unterschiedlichen Chemotherapien sowie zum Behandlungsanteil mit Trastuzumab basieren auf den Ergebnissen des „MMF-Therapiemonitors zum Mammakarzinom“. [21] Für die in diesem Dossier zitierten Auswertungen wurden die Ergebnisse der beiden Wellen aus dem Jahr 2011 zusammengefasst (gepoolte Daten der Welle 1: Q2 / 2011 und Welle 2: Q4 / 2011).

Der Anteil der Patienten, die zukünftig mit Pertuzumab behandelt werden, ist eine interne Annahme der Roche Pharma AG, die durch eine quantitative Marktforschung unterstützt wird, die im Februar und März 2012 im Auftrag der Roche Pharma AG durch die Kantar Health GmbH durchgeführt wurde. [26] Im Rahmen dieser Studie wurden 101 Ärzte, die Brustkrebs behandeln, mittels computergestützter Telefoninterviews (CATI) zur Bekanntheit neuer Wirkstoffe und ihrem zukünftigen Therapieverhalten befragt.

Bei der Rekrutierung der Stichprobe wurde darauf geachtet, dass Ärzte aus beiden Facharztgruppen (Gynäkologen und Onkologen) sowie aus beiden Behandlungssektoren (Klinik und niedergelassener Bereich) in ausreichender Anzahl einbezogen wurden. Die befragten Ärzte verteilen sich folgendermaßen auf die vier Arztgruppen:

Tabelle 3-28: HER2-Awarenesstracker Welle 1/2012: Verteilung der befragten Ärzte auf die Facharztgruppen und Sektoren [26]

	Niedergelassen (%)	Klinik (%)	Gesamt (%)
Onkologe	33 (33 %)	20 (20 %)	53 (52 %)
Gynäkologe	28 (28 %)	20 (20 %)	48 (48 %)
Gesamt	61 (60 %)	40 (40 %)	101 (100 %)

Darüber hinaus wurde die Stichprobe so ausgesteuert, dass Ärzte aus allen Teilen der Bundesrepublik Deutschland befragt wurden (siehe Tabelle 3-28).

Tabelle 3-29: HER2-Awarenesstracker Welle 1/2012: Regionale Verteilung der befragten Ärzte [26]

	Anzahl	Anteil
Nord	34	34 %
Süd	39	39 %
Ost	28	28 %
Gesamt	101	100 %

Im Rahmen der Befragung sollten die Ärzte unter anderem auf Basis eines Produktprofils von Pertuzumab für verschiedene hypothetische Patientinnen angeben, welchen Anteil dieser Patientinnen sie nach dessen Zulassung mit Pertuzumab behandeln würden. Die Krankheitsbilder der Patientinnen unterschieden sich in Bezug auf die Vorbehandlung in der Adjuvanz, das Alter der Patientin, deren Performance Status und mögliche Begleiterkrankungen. In Abhängigkeit von diesen Eigenschaften gaben die Ärzte an, zwischen 43 % („Eingestellte kardiale LVEF-Erniedrigung“) und 78 % („Vorbehandlung mit Trastuzumab in der Adjuvanz“) ihrer Patientinnen mit Pertuzumab behandeln zu wollen.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Pertuzumab entnommen. [3]

Behandelte Patientinnen in klinischen Studien

Die „HER2 BC Tracking Study“ ist die einzige der Roche Pharma AG vorliegende aktuelle Patientendokumentation, in der auch Fälle erfasst werden, die innerhalb von klinischen Studien der Phase I-III behandelt werden. Deshalb lassen sich aus diesen Daten zumindest retrospektive Aussagen ableiten, welcher Anteil der HER2-positiven Mammakarzinom-Patienten die Erstlinientherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhält. [20]

Aufteilung ambulant/stationär

Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen aus der Patientendokumentation „HER2 BC Tracking Study“. [20] Anders als bei der Herleitung der Versorgungsanteile basieren die Angaben nur auf der Welle Q2/2012, weil dieser Parameter in dieser Welle erstmals in die Abfrage integriert wurde.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Anteil der mit Chemotherapie behandelten Patienten wurde der Patientendokumentation „HER2 BC Tracking Study“ entnommen. [20] Die Behandlungsanteile mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstammen dem „MMF-Therapiemonitor zum Mammakarzinom“. [21]

Methodik des „MMF Therapiemonitors zum Mammakarzinom“ [21]

Der „MMF-Therapiemonitor zum Mammakarzinom“ ist eine Dokumentation realer Patientenfälle in Deutschland, die zweimal jährlich mit Unterstützung der Roche Pharma AG von der MMF GmbH durchgeführt wird (Erhebungszeitraum jeweils ein Monat). Erfasst werden die aktuelle Behandlungssituation beim adjuvanten und metastasierten Mammakarzinom (Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie) sowie gegebenenfalls der letzte abgeschlossene Behandlungsschritt der Vortherapie. Insgesamt nehmen pro Erhebungswelle 160 bis 180 Einrichtungen teil, unter denen sich Gynäkologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befinden. Jedes teilnehmende Zentrum dokumentiert dabei etwa 10 Patientinnenfälle. Dazu werden ausgehend von einem bestimmten Stichtag konsequent zeitlich rückwärts die jeweils letzten Patientinnen unter adjuvanter bzw. metastasierter Therapie dokumentiert, bis die pro Zentrum vorgegebene Anzahl von Patientinnen erreicht ist. Im Rahmen der Erhebung dürfen ausschließlich Patientinnen erfasst werden, die im Dokumentationszeitraum mit klassischer Chemotherapie oder einer Chemotherapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden und bereits mindestens drei Therapiezyklen erhalten haben. Aus der Dokumentation ausgeschlossen sind dagegen Patientinnen, die im Rahmen einer klinischen Studie der Phase I-III behandelt wurden. Pro Welle werden so ca. 1.600 Patientenfälle erfasst. Für die in diesem Dossier zitierten Auswertungen wurden die Ergebnisse der beiden Wellen aus dem Jahr 2011 zusammengefasst (Welle 1: Q2/2011, Welle 2: Q4/2011).

Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen klinischen Abteilungen und Versorgungsstufen sowie niedergelassenen Praxen erfolgt dabei auf Basis einer weiteren Erhebung der MMF GmbH: alle zwei Jahre wird eine Zentrumsbefragung zur Versorgungsstruktur durchgeführt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die dokumentierten Daten die realen Versorgungsverhältnisse widerspiegeln. Die Stichproben der beiden Erhebungswellen des oben dargestellten Therapiemonitors aus dem Jahr 2011 basieren auf der Zentrumsbefragung des Jahres 2010. Weiterführende Angaben zur Methodik und Repräsentativität der erhobenen Daten stehen als Anlage zur Verfügung. [21]

Methodik der „HER2 BC Tracking Study“ [20]

Die“HER2 BC Tracking Study” ist eine internationale Patientendokumentation, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG zweimal jährlich durch die Genactis SAS in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es, den Status-Quo der Behandlung beim HER2-positiven Mammakarzinom zu erfassen. Für die im Rahmen des Nutzendossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse der beiden Wellen aus dem Jahr 2011 sowie der ersten beiden Wellen des Jahres 2012 zugrunde gelegt. Insgesamt wurden in jeder dieser Wellen jeweils zwischen 51 und 65 internistische Onkologen und Gynäkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich in Deutschland befragt. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentiert dabei prospektiv alle Patientenfälle mit HER2-positivem Mammakarzinom, bei denen er innerhalb eines bestimmten Zeitfensters eine medikamentöse Therapie einleitet. Ziel dieser Vorgabe ist es, das Risiko einer Patientenselektion zu minimieren und eine Patientendokumentation gemäß dem realen Patientenaufkommen zu gewährleisten. In jeder der vier Erhebungswellen wurden für Deutschland zwischen 459 und 543 Fälle dokumentiert, was 309 bis 360 Fällen in der Erstlinientherapie entspricht.

Die Rekrutierung der Ärzte erfolgte randomisiert durch Genactis SAS. Durch die Vorgabe von Quoten für die Fachrichtung und den Behandlungssektor sollte gewährleistet werden, dass aus allen Behandlungsbereichen Ärzte in die Stichprobe einbezogen wurden. Weiterführende Angaben zur Methodik und Repräsentativität der erhobenen Daten stehen als Anlage zur Verfügung. [20]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Onkovis. Doce onkovis 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 06.2011. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2011.
- (2) Roche. Herceptin® 150 mg Fachinformation [online] 02.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 29.08.2012]. 2012.
- (3) Roche. Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Draft der Fachinformation Deutschland 02.2013. 2013.
- (4) Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus 2009- Körpermaße der Bevölkerung [online] 2011. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?blob=publicationFile>, [Aufgerufen am 10.07.2012]. 2011.
- (5) DuBois D., Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989 Sep;5(5):303-11.
- (6) WIdO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf> 2013; [Aufgerufen am 10.1.2013].
- (7) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for Trastuzumab. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC03&showdescription=yes [Aufgerufen am 04.01.2013]. 2012.
- (8) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index for Docetaxel. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CD02&showdescription=yes [Aufgerufen am 04.01.2013]. 2012.
- (9) Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R, WIdO. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online] 04.2012. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Aufgerufen am 10.07.2012]. 2012.
- (10) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 [online] Oslo, 2012. URL:

http://www.whooc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf [Aufgerufen am 04.01.2013]. 2012.

- (11) Roche. CLEOPATRA: Clinical Study Report -WO20698C/TOC4129g: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Report No. 1046288, October 2011. 2011.
- (12) Roche. Update Clinical Study Report - WO20698C/TOC4129g - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - Report No. 1053649, Dezember 2012. 2012.
- (13) Bundesministerium der Justiz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 21. Juli 2012 (BGBl. I S. 1613) geändert worden ist) [online] 12.1988. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 29.08.2012]. 1988.
- (14) Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Herceptin 150 mg, Doce onkovis 20 mg/ml, Dexamethason Ratiopharm 8 mg Tabletten [online] Stand 01.01.2013. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> 2013; [Aufgerufen am 09.01.2013].
- (15) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (16) KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2013. Zuletzt geändert: 12.2012. URL: <http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm> [Auggerufen am 09.01.2013]. 2012.
- (17) Erweiterter Bewertungsausschuss. BESCHLUSS des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 30. Sitzung am 15./30. August 2012 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2013 [online] 2012. URL: <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=2d3b91d8565df1c5cff59089b3d57772&DocId=003766115&Page=1> [Aufgerufen am 09.01.2012]. 2012.
- (18) GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 [online] 29.02.2012. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenver

[traege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Ergaenzungsvereinb_Stand_2012-03-01_19132.pdf](#)
[Aufgerufen am 10.07.2012]. 2012.

- (19) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als zulässige Vergleichstherapie für die Kombination Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel beim lokal rezidivierenden, inoperablen Brstkrebs durch den G-BA. 2012.
- (20) Genactis SAS. HER2 BC Tracking Study Q2/2011, Q4/2011, Q1/2012 und Q2/2012. 2012.
- (21) MMF GmbH. Therapie Monitor Mammakarzinom Welle 1(Q2/2011) + Welle 2 (Q4/2011). 2011
- (22) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/21_2012D_Chemotherapie_bei_metastasiertem_Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (23) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann.Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-vii19.
- (24) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2012 [online] 2012. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 12.12.2012]. 2012.
- (25) G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-016 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs. 2012 Jul 16.
- (26) Kantar Health GmbH. HER2-Awarenesstracker Welle 1/2012. 2012

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Pertuzumab übernommen. [1]

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Pertuzumab unterliegt eingeschränkter ärztlicher Verschreibung und die Behandlung mit Pertuzumab darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Pertuzumab sollte von medizinischem Personal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

Diagnostik

Patienten, die mit Pertuzumab behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einer Ratio von $\geq 2,0$, die mit einem validierten Test ermittelt wurde. Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tests in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, in dem eine Validierung der Testmethoden sichergestellt werden kann. Die vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung des Tests entnehmen Sie bitte den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests.

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis von Pertuzumab beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg, die im Abstand von 3 Wochen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

Wird Trastuzumab zusammen mit Pertuzumab verabreicht, beträgt die empfohlene Initialdosis von Trastuzumab 8 mg / kg Körpergewicht als intravenöse Infusion, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg / kg Körpergewicht alle 3 Wochen.

Wenn Docetaxel zusammen mit Pertuzumab verabreicht wird, beträgt die empfohlene Initialdosis von Docetaxel 75 mg/m^2 , die danach alle 3 Wochen verabreicht wird. Die Docetaxel-Dosis kann in den darauffolgenden Zyklen auf bis zu 100 mg/m^2 gesteigert werden, wenn die Initialdosis gut vertragen wird.

Die Arzneimittel sollen sequentiell verabreicht werden. Bei Pertuzumab und Trastuzumab ist die Reihenfolge der Verabreichung beliebig. Wenn der Patient Docetaxel erhält, soll dieses nach Pertuzumab und Trastuzumab verabreicht werden. Nach jeder Infusion von Pertuzumab wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine nachfolgende Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel verabreicht wird.

Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität mit Pertuzumab behandelt werden.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen weniger als 6 Wochen beträgt, sollte die 420-mg-Dosis Pertuzumab so schnell wie möglich verabreicht werden, ohne zu berücksichtigen, wann die nächste Dosis geplant war.

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen 6 Wochen oder mehr beträgt, sollte erneut die Initialdosis von 840 mg Pertuzumab als 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht werden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 420 mg alle 3 Wochen, verabreicht über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten.

Dosierungsmodifikationen

Eine Dosisreduktion von Pertuzumab wird nicht empfohlen.

Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen, Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden. Dosisanpassungen von Docetaxel entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Docetaxel.

Eine Dosisreduktion von Trastuzumab wird nicht empfohlen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Trastuzumab. Wenn die Behandlung mit Trastuzumab abgebrochen wird, sollte auch die Behandlung mit Pertuzumab abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen wird, kann die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht kontrollierbarer Toxizität fortgesetzt werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab muss mindestens über einen Zeitraum von 3 Wochen unterbrochen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Zeichen und Symptome, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen (Pertuzumab sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde)
- Abfall der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) auf unter 40 %
- LVEF von 40 % - 45 % verbunden mit einem Abfall von ≥ 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist oder bei 40 - 45 % verbunden mit einem Wert, der < 10 %-Punkte unter dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn liegt.

Wenn sich innerhalb von ungefähr 3 Wochen die LVEF nach wiederholter Beurteilung nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ein Absetzen von Pertuzumab und Trastuzumab ernsthaft in Erwägung gezogen werden, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko.

Infusionsreaktionen

Wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Sobald die Symptome abklingen, kann die Infusion wieder aufgenommen werden. Behandlungen mit Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schnelle i.v.-Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika können ebenso zur Linderung der Symptome beitragen. Die Infusion sollte sofort abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt.

Ältere Patienten

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab bei Patienten ≥ 65 Jahre sind begrenzte Daten verfügbar. Zwischen älteren Patienten im Alter von 65 - 75 Jahren und erwachsenen Patienten < 65 Jahre wurden keine bedeutenden Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab beobachtet. Bei älteren Patienten ≥ 65 ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pertuzumab erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Für das Anwendungsgebiet metastasierter Brustkrebs gibt es in der pädiatrischen Population keinen relevanten Einsatz von Pertuzumab.

Überdosierung

Die maximale verträgliche Dosis von Pertuzumab wurde nicht bestimmt. Einzeldosen von mehr als 25 mg/kg (1.727 mg) wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Art der Anwendung

Pertuzumab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung von Pertuzumab vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die empfohlene Infusionsdauer für die Initialdosis beträgt 60 Minuten. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen über eine Dauer von 30 Minuten bis 60 Minuten verabreicht werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestive Herzinsuffizienz)

Ein Abfall der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, auch bei Pertuzumab. Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit Anthrazyklinen oder eine Strahlentherapie des Brustraums erhalten haben, können ein höheres Risiko für einen Abfall der LVEF haben. In der Hauptstudie CLEOPATRA war die Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, nicht mit einer höheren Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVSD) oder einem Abfall der LVEF verbunden.

Pertuzumab wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von $\leq 50\%$ vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf $< 50\%$ während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z.B. nicht kontrollierbare Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von $> 360 \text{ mg/m}^2$ mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.

Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF bei $< 40\%$ oder bei $40 - 45\%$ liegt, verbunden mit einem Ausgangswert von $\geq 10\%$ -Punkten unter dem vor Behandlungsbeginn, sollten Pertuzumab und Trastuzumab ausgesetzt werden und innerhalb eines Zeitraumes von ungefähr 3 Wochen eine erneute Untersuchung der LVEF durchgeführt werden. Wenn sich die LVEF nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Pertuzumab und Trastuzumab abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko.

Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen / Anaphylaxie

Pertuzumab wurde mit Infusionsreaktionen und mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Pertuzumab empfohlen. Wenn eine Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Pertuzumab muss bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden.

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, vor allem während der ersten 3 Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie. Da der Nadir der Neutrophilenzahl bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich war, könnte die höhere Inzidenz febriler Neutropenien bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, bei diesen Patienten mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhö assoziiert sein. Eine symptomatische Behandlung der Mukositis und der Diarrhö sollte in Erwägung gezogen werden. In der Hauptstudie CLEOPATRA wurden keine Ereignisse von febriler Neutropenie berichtet, nachdem Docetaxel abgesetzt wurde.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Substudie der randomisierten Hauptstudie CLEOPATRA mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die populationspharmakokinetische Analyse keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel.

In vier Studien wurde die Wirkung von Pertuzumab auf die PK jeweils gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen, Docetaxel, Gemcitabin, Erlotinib und Capecitabin, evaluiert. Sie ergaben keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und einer dieser Substanzen. Die PK von Pertuzumab war in diesen Studien mit der in Monotherapie-Studien beobachteten vergleichbar.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter müssen während sie Pertuzumab erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Pertuzumab eine effiziente Kontrazeption durchführen.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Pertuzumab wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.

Stillzeit

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Pertuzumab für die Mutter, die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. Aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe liegen nur sehr begrenzte Daten in Hinblick auf das Risiko von unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das männliche Fortpflanzungssystem vor. Bei Exposition von geschlechtsreifen weiblichen Cynomolgus-Affen gegenüber Pertuzumab wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf Grundlage von berichteten Nebenwirkungen wird nicht erwartet, dass Pertuzumab die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Patienten mit Infusionsreaktionen sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen.

Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Pertuzumab und Beuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder nicht-PVC Polyolefin, einschließlich Polyethylen, beobachtet. Glukoselösung (5%ig) sollte nicht zur Verdünnung von Pertuzumab verwendet werden, da es chemisch und physikalisch in dieser Art von Lösung instabil ist.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pertuzumab enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe. Deswegen muss darauf geachtet werden, dass die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung gewährleistet ist. Die Zubereitung sollte daher durch medizinisches Fachpersonal erfolgen.

Pertuzumab ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen und wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden. Das gesamte Konzentrat von Pertuzumab aus der Durchstechflasche soll gemischt und in 250 ml PVC oder nicht-PVC Polyolefin Infusionsbeuteln mit 250 ml 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung für die Initialdosis 3,36 mg Pertuzumab (840 mg/250 ml) und für die Erhaltungsdosis 1,68 mg Pertuzumab (420 mg/250 ml) enthalten.

Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen.

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen beobachtet werden, darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Zubereitung sollte die Infusion umgehend angewendet werden.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. [2]

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-30: Informationen zum Risk-Management Plan (deutsche Übersetzung) [3]

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Identifiziertes erhebliches Risiko		
Exazerbation einer Chemotherapie-Docetaxel-assoziierten Neutropenie	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.8 der EU-SmPC: „In der Hauptstudie CLEOPATRA kam es bei der Mehrzahl der Patienten beider Behandlungsgruppen zu mindestens einem Ereignis von Leukopenie (bei 62,4 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 58,2 % der mit Placebo behandelten Patienten), wovon die meisten Neutropenie-ereignisse waren. Eine febrile Neutropenie trat bei 13,8 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 7,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war der Anteil der Patienten, bei denen eine febrile Neutropenie auftrat, im ersten Therapiezyklus am höchsten und nahm danach stetig ab. Bei asiatischen Patienten wurde, im Vergleich zu Patienten anderer Bevölkerungsgruppen und anderer geographischer Regionen, in beiden Behandlungsgruppen eine erhöhte Inzidenz febriler Neutropenien beobachtet. Bei asiatischen Patienten war die Inzidenz febriler Neutropenien in der mit Perjeta behandelten Gruppe (26 %) höher als in der mit Placebo behandelten Gruppe (12 %).“ Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Infusionsreaktionen / Überempfindlichkeit/Anaphylaxie	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.4 der EU-SmPC: „Perjeta wurde mit Infusionsreaktionen und mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Perjeta empfohlen. Wenn eine Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Perjeta muss bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden.“ Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Kongestive Herzinsuffizienz	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten Studien B022280, B025126, M022324, M028047, W020698	Routinemaßnahmen: Die Verabreichung von Perjeta und Trastuzumab sollte in folgenden Situationen für mindestens 3 Wochen aufgeschoben werden: Symptome und Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz (Perjeta sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wird) Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf unter 40 % LVEF von 40 %-45 % zusammen mit einer Abnahme ≥ 10 %-Punkte unter die Werte vor Behandlungsbeginn Wenn sich die LVEF nach einer wiederholten Messung innerhalb von ca. 3 Wochen nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Perjeta und Trastuzumab abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko. Zusatzmaßnahmen: Keine
Mukositis (einschließlich Diarrhö)	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: In der Tabelle der Nebenwirkungen in der SmPC für die EU enthalten Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Diarrhö \geq Grad 3	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.8 der EU-SmPC: „In der klinischen Hauptstudie CLEOPATRA kam es bei 66,8 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 46,3 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Diarrhö. Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad und traten in den ersten Behandlungszyklen auf. Die Inzidenz von Diarrhö vom Grad 3-4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien betrug bei den mit Perjeta behandelten Patienten 7,9 %, im Vergleich zu 5,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die mediane Dauer der längsten Episode war bei den mit Perjeta behandelten Patienten 17 Tage und bei den mit Placebo behandelten Patienten 8 Tage. Ereignisse von Diarrhö sprachen gut auf eine proaktive Behandlung mit Antidiarrhoika an.“ Zusatzmaßnahmen: Keine
Interstitielle Lungenerkrankung	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt einschließlich Checkliste Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: In der Tabelle der Nebenwirkungen in der EU-SmPC enthalten Zusatzmaßnahmen: Keine
Erhebliches potenzielles Risiko		
Oligohydramnie	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt. Zusatzmaßnahmen: Jährlicher Bericht im MoTHER Schwangerschaftsregister der USA In PSURS vorgelegte kumulative Daten Vorgeschlagenes Schwangerschafts-Pharmakovigilanz-Programm und Nachbeobachtung der Säuglinge im ersten Jahr nach Exposition mit Pertuzumab und Trastuzumab	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.6 der EU-SmPC: „Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Perjeta wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.“ Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Wichtige fehlende Informationen		
Risiko bei Patienten ab 75 Jahren	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.2 des RMP für die EU: „Für Patienten >75 Jahren liegen nur sehr wenige Daten vor“. Zusatzmaßnahmen: Keine
Risiko bei Schwangeren	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: Jährliche Berichte im MotHER Schwangerschaftsregister der USA In PSURS vorgelegte kumulative Daten Vorgeschlagenes Schwangerschafts-Pharmakovigilanz-Programm	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.6 der EU-SmPC: „Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Perjeta wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.“ Zusatzmaßnahmen: Keine
Risiko bei stillenden Frauen	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt. Zusatzmaßnahmen: Jährliche Berichte im MotHER Schwangerschaftsregister der USA. In PSURS vorgelegte kumulative Daten Vorgeschlagenes Schwangerschafts-Pharmakovigilanz-Programm und Nachbeobachtung der Säuglinge im ersten Jahr nach Exposition mit Pertuzumab und Trastuzumab.	Routinemaßnahmen: Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss, unter Berücksichtigung des Nutzens der Behandlung für die Mutter und der Halbwertszeit von Pertuzumab, die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Pertuzumab abzubrechen. Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Risiko für die Fertilität beim Menschen	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.6 der EU-SmPC: „Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. Aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe liegen nur sehr begrenzte Daten in Hinblick auf das Risiko von unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das männliche Fortpflanzungssystem vor. Bei Exposition von geschlechtsreifen weiblichen Cynomolgus-Affen gegenüber Pertuzumab wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.“ Zusatzmaßnahmen: Keine
Risiko bei männlichen Patienten	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.6 der EU-SmPC: „Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während sie Perjeta erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Perjeta eine effiziente Kontrazeption durchführen.“ Die EU-SmPC enthält keine spezifische Aussage zur Behandlung männlicher Patienten mit Pertuzumab. Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Risiko bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: Studien 8022280,8025126, M022324, M028047 In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Abschnitt 4.2 zur Dosierung gibt den Algorithmus für Dosisunterbrechungen an. Aussage in Abschnitt 4.4: „Perjeta wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von $\leq 50\%$ vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf $< 50\%$ während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z.B. nicht kontrollierbare Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von $> 360 \text{ mg/m}^2$ mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.“ Zusatzmaßnahmen: Keine
Risiko bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.2 des RMP für die EU: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.“ Zusatzmaßnahmen: Keine
Risiko bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 4.2 der EU-SmPC: „Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Perjeta erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörungen können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.“ Zusatzmaßnahmen: Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-aktivitäten (Routine- und Zusatzmaßnahmen)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzmaßnahmen)
Risiko bei mangelnder Wirksamkeit wegen Immunogenität	Routine-Pharmakovigilanz wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt Zusatzmaßnahmen: Laufende und aktualisierte Erhebung von Informationen zur Immunogenität aus laufenden und geplanten klinischen Studien In PSURS vorgelegte kumulative Daten	Routinemaßnahmen: Aussage in Abschnitt 5.1 der EU-SmPC: „Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirkung antitherapeutischer Antikörper (ATAs) auf die Wirksamkeit von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu bewerten.“ Zusatzmaßnahmen: Keine

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gemäß Fachinformation müssen Patienten, die mit Pertuzumab behandelt werden, einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine In-situ-Hybridisierung (ISH) mit einer Ratio von $\geq 2,0$, die mit einem validierten Test ermittelt wurde.

Zur Bestimmung des HER2-Status stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung: [4;5]

- Immunhistochemische Bestimmung (IHC)
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
- Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH)
- Silber-in-situ-Hybridisierung (SISH)

Die immunhistochemische Bestimmung des HER2-Status sowie die Bestimmung mittels in-situ-Hybridisierungsverfahren (FISH/CISH/SISH) gelten als etablierte Verfahren und werden von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) als diagnostische Verfahren der Wahl empfohlen. [6] Beide Verfahren sind bezüglich ihrer Aussagekraft als gleichwertig zu beurteilen. [4] Allerdings liegen die Kosten für die Durchführung einer immunhistochemischen Analyse deutlich unter den Kosten für ein in-situ-Hybridisierungsverfahren.

Im Jahr 2012 führten Pathologen bei 97-99 % der Mammakarzinom-Diagnostiken eine Bestimmung des HER2-Status durch. Hierfür kam in 91 - 95 % der Fälle zunächst eine immunhistochemische Beurteilung und in 5 - 9 % der Fälle initial ein in-situ-Hybridisierungsverfahren zur Anwendung. Diese Zahlen gehen aus zwei Wellen einer quantitativen Marktforschung mit Pathologen hervor, die im Jahr 2012 durch die IFAK GmbH im Auftrag der Roche Pharma AG durchgeführt wurden. Weitere Informationen zur Methodik dieser Erhebung finden sich im Kapitel Informationsbeschaffung (3.4.5). [7]

„Bei der Bestimmung des HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen“ wie beispielsweise von der Qualitätssicherungs-Initiative (QuIP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen durchgeführte Ringversuche. [4]

Rechtliche Rahmenbedingungen

Gemäß der aktuellen Rechtsprechung ist es Herstellern von Diagnostika und Therapeutika verboten, die Testung für ihre Produkte zu finanzieren. [8]

Unterstützung der qualitätsgesicherten Anwendung der diagnostischen Testung

Um eine qualitätsgesicherte Anwendung der diagnostischen Testung sicherzustellen, führt die Qualitätssicherungs-Initiative (QuIP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen seit dem Jahr 2000 regelmäßig Ringversuche zur diagnostischen Immunhistochemie und Molekularpathologie durch. [9] Die Organisation liegt bei den drei führenden pathologischen Zentren in Hannover, Kassel und Wiesbaden. [10]

Für die erfolgreiche Teilnahme, die zur richtigen Bestimmung von 90 % der untersuchten Gewebeprobe führt, wird ein Zertifikat vergeben. [11] Zusätzlich beinhaltet der Ringversuch einen Trainingsteil. Dieser „beinhaltet vorwiegend Gewebeprobe, die aufgrund einer grenzwertigen Rezeptor-Expression besonders hohe Anforderungen an die Sensitivität und Diskriminierungskraft des immunhistochemischen Detektionsverfahrens stellen“. [12]

Aufgrund der höheren Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung, wird der Einsatz von standardisierten Testkits empfohlen. Die Angaben des Herstellers sind bei der Anwendung strikt zu befolgen. [4]

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand des European Public Assessment Report (EPAR, Draft Version), Risk Management Plan Version 2.1, sowie Fachinformation zu Pertuzumab in der aktuellsten Version dargestellt.

Die Angaben zur Häufigkeit der HER2-Testung sowie zu den verwendeten Testverfahren stammen aus der Marktforschung „Biomarkerstudie mit Pathologen“, die zweimal jährlich von der IFAK GmbH im Auftrag der Roche Pharma AG durchgeführt wird. [7] Für die Angaben in Kapitel 3.4.4 wurden die beiden Befragungswellen des Jahres 2012 zugrunde gelegt. Im Rahmen dieser Erhebungen wurden jeweils 118 bzw. 133 Pathologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich mittels computergestützter Telefoninterviews (CATI) zu diagnostischen Verfahren in unterschiedlichen Indikationen befragt. Um zur Auswertung bezüglich der HER2-Testung beim Mammakarzinom herangezogen zu werden, mussten die befragten Ärzte zuvor angegeben haben, dass sie selbst Mammakarzinome

diagnostizieren. Zur Bestimmung der mittleren HER2-Testrate über alle Befragten wurden die jeweiligen Antworten gewichtet gemäß der Anzahl der diagnostizierten Mammakarzinome des jeweiligen Pathologen.

Die befragten Pathologen waren ungefähr gleich verteilt über den Norden, die Mitte und den Süden der Bundesrepublik Deutschland (siehe Tabelle 3-31).

Tabelle 3-31: Biomarkerstudie mit Pathologen Welle 1 und Welle 2 2012: Regionale Verteilung der befragten Pathologen [7]

	Welle 1 / 2012		Welle 2/2012	
	Anzahl Pathologen	Anteil Pathologen (%)	Anzahl Pathologen	Anteil Pathologen (%)
Nord	27	23 %	46	35 %
Mitte	50	42 %	48	36 %
Süd	41	35 %	39	29 %
Gesamt	118	100,0 %	133	100,0 %

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Roche. Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Draft der Fachinformation Deutschland 02.2013. 2013.
- (2) EMA. Draft EPAR Perjeta Dezember 2012. 2012.
- (3) Roche. Pertuzumab EU RMP Version 2.1. November 2012.
- (4) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (5) Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012 May;25(5):637-50.
- (6) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Pathologie Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/05_2012D_Pathologie.pdf [Aufgerufen am 10.07.2012]. 2012.
- (7) IFAK GmbH. Biomarkerstudie mit Pathologen Welle 1/2012 und 2/12012. Stand 2012. 2012.
- (8) FSA. § 25 Abs. 1 FSA-Kodex Fachkreise - Übernahme von Kosten des Krankenhauses für Krebszellen-Mutationstest bei Patienten durch Unternehmen - Anreiz für die Beeinflussung von Therapieentscheidungen AZ.: 2010.1-284 (1. Instanz) [online] 2010. http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/nc/en/schiedsstelle/berichterstattung/fachkreise/?tx_berichterstattung_pi1%5Bsorting%5D=D&tx_berichterstattung_pi1%5Byear%5D=2010&tx_berichterstattung_pi1%5BshowUid%5D=17&tx_berichterstattung_pi1%5Bshow%5D=single [Aufgerufen am 31.10.2012]. 2010.
- (9) DGP. QuIP RINGVERSUCHE Qualitätssicherungs-Initiative in der Pathologie (QuiP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen zur diagnostischen Immunhistochemie und Molekularpathologie [online] 2012. URL: <http://www.ringversuch.de/quip-ringversuche.html> [Aufgerufen am 01.10.2012]. 2012.
- (10) DGP. Panelmitglieder Ringversuche HER2/neu [online] 2012. URL: <http://www.dgp-berlin.de/index.php/menu-ringversuche/zusammensetzung-der-panels> [Aufgerufen am 01.10.2012]. 2012.
- (11) DGP. QuIP: FAQ Ringversuche [online] 2012. URL: <http://www.ringversuch.de/> [Aufgerufen am 01.10.2012]. 2012.

- (12) DGP. QuIP: Ringversuche Immunohistochemie und Molekularpathologie; Ringversuch "Mamma" [online] 2012. URL: http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/quip/2012-06-25_Infoschreiben_RV_Mamma_2012.pdf [Aufgerufen am 31.10.2012]. 2012.