

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen
Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Nodal-positiv oder
Hormonrezeptor-negativ)*

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	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	30
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	37
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	45
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	50
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	62
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	68
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	81
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	81
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	99
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	115
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	118
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	189
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	200
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	212
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	217
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	222
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	222
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	232
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	233
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	234
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	241
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	241
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	242

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zulassungsstatus von zytotoxischen Substanzen und Antikörpern zur adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebs Stand 03 / 2018.....	14
Tabelle 3-2: Datenquellen der Leitliniensuche	22
Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien	23
Tabelle 3-4: Ergebnisse der Suchen vom 05. März 2018	25
Tabelle 3-5: Beschreibung der MEDLINE-Suche nach Leitlinien vom 5. März 2018.....	27
Tabelle 3-6: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs [14]	39
Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2012 – 2014.....	51
Tabelle 3-8: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [4]	52
Tabelle 3-9: Relatives Überleben, ICD-10 C50 in den Jahren 2013-2014 [4].....	52
Tabelle 3-10: Unsicherheitsspanne der Größe der Pertuzumab Roche-Zielpopulation.....	58
Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Pertuzumab Roche-Zielpopulation für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	59
Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2018 – 2023.....	60
Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Pertuzumab Roche-Population für die Jahre 2018 – 2023 für die neu zu bewertende adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).....	62
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, Prognose für 2018	64
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	64
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	100
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	116
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	119

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit [28, 31, 32] ..	167
Tabelle 3-23: 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).....	169
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	190
Tabelle 3-25: Vergleich der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) inkl. der zusätzlichen GKV-Leistungen	198
Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten aus der Zielpopulation, die in den ersten 12 Monaten nach Zulassung voraussichtlich adjuvant mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie behandelt werden	203
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile	204
Tabelle 3-28: Empfehlungen bezüglich verspäteter oder versäumter Dosen.....	224
Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans [3].....	235

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen [38]	41
Abbildung 3-2: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für Immunhistochemie [2]	43
Abbildung 3-3: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für In-Situ-Hybridisierung [2]	43
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	54
Abbildung 3-5: Behandlungsschemata in der Zulassungsstudie APHINITY für Pertuzumab Roche in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs [11]	90

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid
AC-T	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Taxan (Paclitaxel, Docetaxel)
AC-TH	AC-T plus Herceptin (Trastuzumab Roche)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgesellschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	BReast CAncer (Brustkrebsgen)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bsAK	biosimilare(r) Antikörper
bzgl.	bezüglich
CCO	Cancer Care Ontario
CEF	Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil
CEP17	Chromosome Enumeration Probe 17
CISH	Chromogene-In situ-Hybridisierung
cm	Zentimeter
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CSR	Clinical Study Report (Studienreport)
DAC	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DCO	Death Certificate Only (Diagnose nur aufgrund Totenschein)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DFS	Disease Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Abkürzung	Bedeutung
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMP	Disease Management Programm
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs in frühen Stadien)
EBCTCG	Early Breast Cancer Clinical Trialists‘ Cooperative Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Zulassungsbericht)
EPAR-PI	European Public Assessment Report – Product Information
ER	Estrogen Receptor (Östrogen-Rezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale der ESMO
EU	Europäische Union
e.V.	eingetragener Verein
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-In situ-Hybridisierung
G3	Zellzyklusphase Gap 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIN	Guidelines International Network
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Rezeptor für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor, Typ 2)
HNO	Hals-Nasen-Ohrenarzt
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10
iDFS	Invasive Disease Free Survival (invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IHC	Immunhistochemie
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
inkl.	inklusive
IQTIQ	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ Hybridisierung
IU	International Unit (Internationale Einheit)
IV	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Belgian Health Care Knowledge Center
kg	Kilogramm
KHI	kongestive Herzinsuffizienz
KI	Konfidenzintervall
Ki - 67	Kiel 67 (Proliferationsmarkerprotein)
KOF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence (Evidenzgrad)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale (klinische Nutzwert-Skala)
MeSH	Medical Subject Headings

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MUGA	Multiple Gated Scan (Multikanal-Myokardszintigraphie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council Australia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PDD	Prescribed daily dose (empfohlene oder verordnete Tagesdosis)
PEBC	The Pharmacy Examining Board of Canada
PgR	Progesteron-Rezeptor
pTNM	Pathologische Tumor-Nodi-Metastasen-Klassifizierung
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Technology Assessment
TAC	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid,
TC	Docetaxel, Carboplatin
TCH	Docetaxel, Carboplatin, Herceptin (Trastuzumab Roche)
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis (Tumorgöße, Lymphknotenbefall, Metastasierung)
tpCR	Total pathological Complete Remission (totale pathologische Komplettremission)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abkürzung	Bedeutung
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche bei HER2-positivem frühem Brustkrebs lautet:

„Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer – EBC*)

Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:

- [...]
- adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“

Gemäß Fachinformation Abschnitt 5.1 definiert sich die Patientenpopulation folgendermaßen:

“Adjuvante Behandlung

Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert.” [1]

Laut G-BA haben sich die für das Nutzenbewertungsverfahren des neuen Anwendungsgebietes einzureichenden Daten ausschließlich auf die adjuvant behandelten Patienten mit HER2-positivem, frühem Brustkrebs zu beziehen. [2, 3]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das zu bewertende neue Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) lautet:

„ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.“ [2]

„Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie von HER2-positivem Brustkrebs die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Trastuzumab zur Verfügung.

Die Zulassung von Trastuzumab umfasst die Anwendung in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin zur adjuvanten Chemotherapie.“ [2]

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 hat am 19. Mai 2016 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2016-B-032). Die Beratung bezog sich auf die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs. [2]

Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs wie folgt bestimmt:

„ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.“ [2]

Weiter führt der G-BA in seiner Niederschrift zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus:

„Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie von HER2-positivem Brustkrebs die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Trastuzumab zur Verfügung.

Die Zulassung von Trastuzumab umfasst die Anwendung in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin zur adjuvanten Chemotherapie.“ [2]

Mit Schreiben vom 28. September 2017 wurde der G-BA über die Formulierung des Anwendungsgebietes informiert, wie dieses zur Zulassung eingereicht wurde. Desweiteren wurde der G-BA mit Schreiben vom 10. April 2018 über die im Rahmen des laufenden Zulassungsverfahrens vorgenommene Präzisierung des adjuvanten Anwendungsgebietes von Pertuzumab Roche informiert. Gemäß Zulassung umfasst das neue Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche adjuvant behandelte Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). [1]

Aus der Sicht von Roche bezieht sich die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen auf alle adjuvant behandelten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und umfasst somit auch die Gruppe der Patienten mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Die Einschätzung des pU, dass sich aus der Präzisierung des Anwendungsgebietes keine Änderung der ZVT und des Vorgehens zum Beratungsgespräch vom 19. Mai 2016 ergibt, wird nach fachlicher Einschätzung von den Referenten der Abteilung Arzneimittel des G-BA geteilt. [3, 4]

Der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Im Folgenden wird die Wahl der ZVT aus der Sicht von Roche anhand der in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 VerfO des G-BA genannten Kriterien begründet.

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

Für die adjuvante Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs ist eine Reihe von Medikamenten zugelassen. Diese werden in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Tabelle 3-1: Zulassungsstatus von zytotoxischen Substanzen und Antikörpern zur adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebs Stand 03 / 2018

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]
Stickstofflost-Analoga (L01AA)		
Cyclophosphamid	Endoxan®	„Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – (...) – Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie –...“ [5]
Folsäure-Analoga (L01BA)		
Methodretaxat	Methodretaxat GRY®	„Mammakarzinome – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“ [6]
Pyrimidin-Analoga (L01BC)		
5-Fluorouracil	Benda-5 FU	„4.1 Anwendungsgebiete – ... – Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms“ [7]

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]
Vinca-Alkaloide und Analoga (L01CA)		
Vincristin	Vincristinsulfat-Teva®	„Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: –... – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom“ [8]
Taxane (L01CD)		
Paclitaxel	Paclitaxel Onkovis®	„Mammakarzinom: Paclitaxel onkovis ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkovis sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. ...“ [9, 10]
Docetaxel	Taxotere®	„Brustkrebs TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: • operablem, nodal positivem Brustkrebs, • operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1)...“ [11]
Anthrazykline und verwandte Substanzen (L01DB)		
Doxorubicin	Doxorubicin-hydrochlorid Teva®	„4.1 Anwendungsgebiete – Mammakarzinom“ [12]
Epirubicin	BENDAEPi®	„Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: – Mammakarzinom ...“ [13]
Platinverbindungen (L01XA)		
Carboplatin	Carboplatin-GRY®	Keine Zulassung bei Brustkrebs für Carboplatin [14], jedoch in Kombination zugelassen über das Anwendungsgebiet von Herceptin®: „Brustkrebs im Frühstadium Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.“ [14-16]

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]
Monoklonale Antikörper (L01XC)		
Trastuzumab	Herceptin® i.v./s.c.	<p>„Brustkrebs im Frühstadium</p> <p>Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe Abschnitt 5.1). – nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. – in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“ [15, 16]</p>
Pertuzumab	Perjeta® Infusionskonzentrat	<p>„<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u></p> <p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1). • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)*.“ <p>*Verweis in Abschnitt 5.1:</p> <p>„ <i>Adjuvante Behandlung</i></p> <p>Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert.“</p> <p><u>Metastasierter Brustkrebs</u></p> <p>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.“ [10]</p>

Bei allen adjuvant zu behandelnden Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs determiniert die Überexpression des spezifischen Biomarkers HER2 bis auf wenige Ausnahmen die Indikation für eine kombinierte systemische Behandlung aus adjuvanter zielgerichteter Therapie gegen HER2 und adjuvanter Chemotherapie. [17-23]

Wie der Aufstellung in Tabelle 3-1 zu entnehmen ist, ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert in Abschnitt 5.1 der Fachinformation als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche aufgrund der Zulassungssituation als zweckmäßige Vergleichstherapie die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche als Teil eines Behandlungsschemas mit Standardchemotherapie.

Ad 2. „Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.“

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um eine systemische adjuvante Therapie. Nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z.B. eine Strahlentherapie der Restbrust nach brusterhaltender Therapie, der Brustwand nach Mastektomie oder der Axilla stellen zusätzliche therapeutische Interventionen im adjuvanten Gesamtbehandlungskonzept, jedoch keine Alternativen zur systemischen adjuvanten Therapie dar. [17-21, 23] Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als Vergleichstherapie zu Pertuzumab Roche im zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Der G-BA führt in der Niederschrift des Beratungsgesprächs an, dass die Tumorresektion, gegebenenfalls in Kombination mit einer Bestrahlung, vor einer adjuvanten medikamentösen Therapie erfolgt und demnach nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen nicht zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht gezogen wurden. [2]

Ad 3. „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“

Der G-BA hat bisher keine Bewertung zum Nutzen von Arzneimittelanwendungen in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms vorgenommen.

Im Rahmen der Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen (Disease Management Programme, DMP) nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 20.04.2017, die am 1. Oktober 2017 in Kraft getreten ist, stellt der G-BA fest, dass die Entscheidung über die Empfehlung einer adjuvanten Therapie sich nach den individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren richtet. Dazu gehörten das Grading, der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und der Menopausenstatus sowie ggf. weitere tumorspezifische Kriterien wie z. B. Proliferationsfaktoren, wobei diese in ihrer Bedeutung als prognostische Marker international kontrovers diskutiert würden. Alter und Komorbidität seien ebenfalls zu berücksichtigen. [23]

Nach DMP soll aufgrund eines erhöhten Risikos, wie ihn ein positiver HER2-Status darstellt, eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden. Bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) besteht nach DMP weiterhin die Indikation für eine Behandlung mit Trastuzumab. [23]

Aus den getroffenen Feststellungen des G-BA im Rahmen des DMP kann man ableiten, dass die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Standardchemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche darstellt.

Ad 4. „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Das zu beurteilende neue Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie umfasst die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).

Datenlage aus klinischen Studien

Der HER2-positive Brustkrebs stellt eine aggressive Brustkrebsunterform mit schlechter Prognose dar. [24] Mehrere große, im Ergebnis konsistente, randomisierte Studien und Metaanalysen belegen, dass die adjuvante zielgerichtete Behandlung mit Trastuzumab Roche als Teil eines Behandlungsschemas mit verschiedenen Chemotherapieregimen zu einem signifikant verlängerten krankheitsfreien Überleben und zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben gegenüber der adjuvanten chemotherapeutischen Behandlung ohne Trastuzumab Roche führt. [15, 25-39] Von drei großen randomisierten Studien liegen inzwischen 10-Jahres-Daten vor, die den signifikanten Vorteil für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trastuzumab Roche als Teil eines Behandlungsschemas mit verschiedenen Chemotherapieregimen bestätigen. [37-39]

Aufgrund der Einschlusskriterien vieler randomisierter Studien mit Trastuzumab Roche besteht eine klare Evidenz für den klinischen Nutzen einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche als Teil eines Behandlungsschemas mit einer Standardchemotherapie für Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und einer Tumorgöße von mindestens 1 cm. Weitere Studiendaten und Metaanalysen zeigen darüber hinaus, dass auch Patienten mit HER2-positivem nodal-negativem frühem Mammakarzinom und einem Tumordurchmesser < 1 cm bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie einem negativen Hormonrezeptorstatus ein hohes Rezidivrisiko haben und von der Therapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie profitieren. [40-47]

Eine solide wissenschaftliche Evidenz spricht dafür, dass die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche über insgesamt 1 Jahr erfolgen sollte. [35, 36, 39, 48-51]

Leitlinien

Im Folgenden werden die Aussagen dreier nationaler Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [AGO], Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO], Deutsche Krebsgesellschaft [DKG]) [17, 18, 20], einer amerikanischen Leitlinie (National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) [21] sowie zweier als übergeordnet einzustufender Leitlinien, die der European Society for Medical Oncology (ESMO) [19] und der Empfehlungen der Konsensuskonferenz von St. Gallen (St. Gallen 2017), zusammenfassend dargestellt. [17-22]

Diese relevanten Leitlinien benennen den HER2-Status als Therapiedeterminante für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom. Der HER2-Status wiederum stellt die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie (S3 *Level of Evidence (LoE) 1a, Empfehlungsgrad B*; AGO ++; DGHO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad; NCCN 1, 2A und 2B; ESMO I, A; St. Gallen keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad) und eine adjuvante Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche dar (S3 *1b, A*; AGO *1a, A, ++*; DGHO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad; NCCN 1, 2A und 2B; ESMO I, A; St. Gallen keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad). Bei nodalpositiver Erkrankung (NCCN 2A) bzw. bei nodal-positiver und/oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung (AGO *1b, B, +*) besteht darüber hinaus eine Indikation für eine adjuvante Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche.

Die empfohlene Dauer der adjuvanten Chemotherapie liegt bei 4-8 Zyklen bzw. 12-24 Wochen (S3 *1a, A*; AGO *1a, A, ++*; DGHO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad; ESMO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad).

Wie auch in der Niederschrift des Beratungsgesprächs ausgeführt, führen die Leitlinien verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Chemotherapieoptionen auf, die als zweckmäßige Therapieoptionen in Frage kommen. Dabei werden sowohl Kombinationsregime als auch sequentielle Regime empfohlen. [17-22]

Die empfohlene Dauer der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche beträgt 1 Jahr (S3 *1b, A*; AGO *1b, A, ++*; DGHO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad; NCCN 2A; ESMO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad; St. Gallen keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad), wobei empfohlen wird, Trastuzumab Roche parallel mit der Taxanmedikation zu beginnen (S3 *2a, B*; AGO *1a, A, ++*; DGHO keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad; NCCN 2A; ESMO I,A; St. Gallen keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad).

Die Indikation für die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie besteht ohne Einschränkungen bei positivem Nodalstatus und unabhängig vom Nodalstatus ab

einer Tumorgroße > 1 cm (S3 *1b, A*; AGO *1a, A, ++*; DGHO *keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad*; NCCN *1*; ESMO *keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad*; St. Gallen *keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad*). Bei Tumorgroßen < 1 cm und negativem Nodalstatus differenzieren die verschiedenen Leitlinien hinsichtlich der Indikation zur adjuvanten Trastuzumab Roche-Therapie unterschiedlich nach Tumorgroße. Die S3-Leitlinie führt aus, dass auch bei Patienten mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) und pN0 eine Chemotherapie und damit Trastuzumab Roche nach individueller Nutzen-Risikoabwägung und Diskussion mit dem Patienten erwogen werden sollte, wenn das Metastasierungsrisiko in den ersten 10 Jahren über 10% liegt. Zu berücksichtigen sei bei der Abschätzung des Basisrisikos insbesondere ein negativer Hormonrezeptorstatus, ein hohes Grading sowie das Vorliegen einer Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa. [17] In den Empfehlungen der AGO wird bei Vorliegen einer Chemotherapieindikation Trastuzumab Roche empfohlen (Tumore > 0,5–1 cm *2b, B, +*, Tumore > 0,5 cm *2b, B, +/-*). [18] NCCN empfiehlt bei Nodalnegativität auch bei Tumoren < 1 cm eine Chemotherapie und Trastuzumab Roche-Therapie zu erwägen (0,6 cm – 1 cm *2A, ≤ 0,5 cm 2B*). [21] Nach den Empfehlungen der ESMO sollte aufgrund des relativ hohen Rückfallrisikos auch bei nodalnegativer Erkrankung insbesondere bei gleichzeitiger Östrogenrezeptor (ER)-Negativität eine adjuvante Trastuzumab Roche-Therapie erwogen werden (*IV, B*). [19] Das Panel von St. Gallen empfiehlt adjuvante Chemotherapie und Trastuzumab Roche ab einer Tumorgroße von 0,6 cm und nur in Einzelfällen bei Tumoren ≤ 0,5 cm (*keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad*). [22]

Besteht beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie, ist diese nach den Leitlinien mit der Indikation für eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 verknüpft (S3 *1b, A*; AGO *++*; DGHO *keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad*; NCCN *1, 2A und 2B*; ESMO *I, A*; St. Gallen *keine Angaben zu Evidenzniveau und Empfehlungsgrad*).

Neben dem positiven HER2-Status werden als weitere Risikofaktoren für die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie in den Leitlinien ein positiver Nodalstatus, ein negativer Hormonrezeptorstatus und ein junges Alter bzw. ein Alter < 35 Jahre benannt. [17-22]

Die Behandlung der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs im klinischen Alltag erfolgt analog der Leitlinienempfehlungen. Unabhängig von Nodalstatus oder Hormonrezeptorstatus erhalten Patienten mit einem HER2-positiven frühen Mammakarzinom in der Versorgungsrealität eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche über insgesamt ein Jahr in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie. [52, 53]

Aufgrund der Datenlage aus klinischen Studien, der Empfehlungen in den relevanten Leitlinien sowie der tatsächlichen Versorgungsrealität stellt die Behandlung mit Chemotherapie und mit Trastuzumab Roche über insgesamt 1 Jahr nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die adjuvante Standardbehandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom inklusive der Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche dar.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung aller vier in der Verfahrensordnung genannten Kriterien stellt die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Standardchemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) dar. Dabei umfasst die adjuvante Standardchemotherapie entsprechend den Leitlinien sowohl Taxan-basierte als auch Taxan- und Anthrazyklin-basierte Schemata. Der G-BA teilt diese Einschätzung mit seiner Festlegung der ZVT für die adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit Pertuzumab Roche. [2-4]

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beratung durch den G-BA am 19. Mai 2016 und die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 30. Juni 2016 sowie die Einschätzung des G-BA per E-Mail vom 16. Oktober 2017 und vom 11. April 2018 waren Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier. [2-4] Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung. Zur Darstellung der Evidenz aus klinischen Studien wurden im Rahmen orientierender Recherchen in Leitliniendatenbanken, in der Datenbank MEDLINE und spezifisch auf den Webseiten der Fachgesellschaften identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen.

Zur Identifikation von Leitlinien für die G-BA Beratung wurde eine Leitlinienrecherche durchgeführt, welche im Zuge der Dossiererstellung aktualisiert worden ist. Nachfolgend wird diese detailliert beschrieben.

Fragestellung

Für welche medikamentösen Therapien liegen aus nationalen oder internationalen Leitlinien seit 2013 die stärksten Empfehlungen für die adjuvante Therapie von Patienten mit (HER2-positivem) Brustkrebs vor? Die Limitierung auf den 5-Jahres Zeitraum erfolgte zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Standes des medizinischen Wissens und der Entwicklung der therapeutischen Optionen.

Datenquellen

Die Datenquellen für die Leitliniensuche sind in Tabelle 3-2 beschrieben.

Tabelle 3-2: Datenquellen der Leitliniensuche

Ziel	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur adjuvanten Brustkrebstherapie (HER2+ Patienten)
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2013	Leitliniendatenbanken: AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) Literaturdatenbanken: MEDLINE Fachspezifische Internetseiten: Alberta Health Services (AHS): https://www.albertahealthservices.ca/ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.: http://www.ago-online.de American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org Cancer Australia http://canceraustralia.gov.au/clinical-best-practice Cancer Care Ontario (CCO): https://www.cancercare.on.ca/ Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL): http://www.iknl.nl/ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.: http://www.dgho.de Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: http://www.krebsgesellschaft.de European Society for Medical Oncology (ESMO): http://www.esmo.org National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org/index.asp <u>National Health and Medical Research Council Australia (NHMRC).</u> https://www.nhmrc.gov.au/ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): http://www.nice.org.uk/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): http://www.sign.ac.uk/

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Begriffe (z.B. „Leitlinie“, „guideline“, „guidance“, „Brustkrebs“, „breast cancer“, „Mammakarzinom“, „mamma carcinoma“) 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 vornherein auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder manuell gesucht. Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

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

Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	Adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs.
Therapie [E2]	Arzneimittelbehandlung der Primärerkrankung (keine Behandlung von Nebenwirkungen/komplementären Erkrankungen); Adjuvante Therapie Endokrine Therapie und Strahlentherapie werden nicht berücksichtigt, da diese zusätzlich gegeben werden.
Sprache [E3]	Englisch oder Deutsch (Aufgrund von Unterschieden im Versorgungskontext werden asiatische Leitlinien nicht berücksichtigt)
Publikationsjahr [E4]	Publikation zwischen 2013 und 2018
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A4]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E4] [A5]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

Folgende Suchbegriffe wurden bei den Recherchen herangezogen:

Deutsch:

- #1 Brustkrebs
- #2 Mammakarzinom

Englisch:

- #3 Breast Cancer
- #4 Mamma Carcinoma

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) und Publikationsjahr ab 2013 vorgenommen (siehe auch in der Fußnote beschriebene Einschränkungen). 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“ (bzw. ihr englisches Pendant) als Suchwort eingegeben.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl der Treffer pro durchsuchter Seite dokumentiert (siehe Tabelle 3-4). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte manuell.

Auswertung der Leitlinien

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

Die in der nachfolgenden Tabelle für die jeweilige Recherche angegebene Anzahl von Treffern in der Spalte „Verwendete Volltexte“ ist nicht um Doppelzählungen bereinigt. Einzelne Leitlinien können bei unterschiedlichen Recherchen identifiziert worden sein. Im Verlauf der Selektion wurden diese doppelt erfassten Quellen bereinigt.

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Suchen vom 05. März 2018

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
Leitliniendatenbanken:			
AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)	#1 #2	*2 *2	#1 [17]
G-I-N (Guidelines International Network) ^a http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	#1 OR #2 #3 OR #4	*5 *128	#3 [17, 54, 55]
NGC (National Guideline Clearinghouse) (http://www.guidelines.gov)	Suche im Menüpunkt Guidelines Summaries / by MeSH Tag / Disease/Condition/ Diseases (1259) / Neoplasms (352) / Neoplasms by Site (253) / Einschränkung auf Breast Neoplasms (45)	*45	#2 [55, 56]
Literaturdatenbanken:			
MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	Siehe Tabelle 3-5	*581	#4 [19, 56-58]
Fachspezifische Internetseiten:			
AHS: https://www.albertahealthservices.ca/	Suche unter dem Menüpunkt: Information For/ Health Professionals/ Policies & Guidelines/ Cancer Guidelines/Breast	*8	#1 [59]
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): http://www.ago-online.de	Suche unter Infothek für Ärzte/Leitlinien/Empfehlungen/Einschränkung auf Leitlinien der Kommission „Mamma“ entsprechend der Suchmaske der Seite	*1	#1 [18]
American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org/	Suche unter dem Menüpunkt „Practice & Guidelines/ Quality and guidelines/ Guidelines, Tools, & Resources/ nach Anwendungsgebiet „Breast Cancer“	*21	#0
Cancer Australia http://canceraustralia.gov.au/clinical-best-practice	Suche unter dem Menüpunkt Clinical best practice, Einschränkung auf “Breast cancer/early breast Cancer”	*6	#0
Cancer Care Ontario (CCO): https://www.cancercare.on.ca/	Suche unter dem Menüpunkt „Guidelines & Advice/ Types of cancer/breast cancer“	*46	#1 [56]

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL): http://www.iknl.nl/	Suche unter dem Menüpunkt „oncologische zorg/Richtlijnen/oncoline“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Umstellung auf Englisch/ Einschränkung auf „ <i>Breast Cancer</i> “	*1	#1 [60]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): http://www.dgho.de	Suche unter dem Menüpunkt: Informations-Pool/ Onkopedia/ Weiterleitung auf: https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/leitlinien_overview „onkopedia leitlinien/Solide Tumore/ Mammakarzinom der Frau“	*15	#1 [20]
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): http://www.krebsgesellschaft.de	Suche unter deutsche Krebsgesellschaft / Leitlinienprogramm Onkologie / medizinische Leitlinien / Link zu http://leitlinienprogramm-onkologie.de/ Leitlinien/ Einschränkung auf „Mammakarzinom“	*1	#1 [17]
European Society for Medical Oncology (ESMO) : http://www.esmo.org/	Suche unter dem Menüpunkt „guidelines“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung bei Index auf „ <i>Breast Cancer</i> “	*3	#1 [19]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org/index.asp	Suche unter dem Menüpunkt “NCCN/NCCN guidelines/NCCN guidelines for treatment of cancer by site: Einschränkung bei Index auf „ <i>Breast Cancer</i> “	*1	#1 [21]
National Health and Medical Research Council (NHMRC) Australia http://www.nhmrc.gov.au	Suche unter dem Menüpunkt „guidelines and publications/ „Guideline Portal Search“ nach: Breast Mamma	*5 *0	#0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE): http://www.nice.org.uk/	Suche unter dem Menüpunkt “NICE Guidance/conditions and diseases/cancer“, entsprechend der Auflistung der Seite, Einschränkung auf: „ <i>Breast Cancer</i> “	*23 (<i>guidelines oder TAs</i>)	#0
		Guidelines „in development“, „diagnostic guidelines“ und „NICE interventional procedure guidance“ werden hier nicht mitgezählt	

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): http://www.sign.ac.uk/	Suche unter dem Menüpunkt our Guidelines/guidelines by topic/Cancer	*9	#1 [55]
<p>a: Für die Suche bei Guidelines International Network wurde zusätzlich bei der Sprache auf Englisch und Deutsch eingeschränkt.</p> <p><i>Disease Type: Breast</i></p> <p><i>Cancer Continuum: Treatment</i></p> <p><i>Document Year: From: 2013, To: 2018</i></p>			

Die Suche erfolgte am 5. März 2018. Nach aktualisierten Versionen von Leitlinien, die eingeschlossen wurden, wird in regelmäßigen Abständen gezielt gesucht.

Tabelle 3-5: Beschreibung der MEDLINE-Suche nach Leitlinien vom 5. März 2018

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.03.2018	
Zeitsegment	Veröffentlicht zwischen 2013 und 2018	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search breast cancer[MeSH Terms]	260.438
2	Search carcinoma, human mammary[MeSH Terms]	8.307
3	Search (breast cancer[Title/Abstract] OR mamma carcinoma[Title/Abstract])	231.216
4	Search (cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR malignanc*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract])	2.760.419
5	Search (breast[Title/Abstract] OR mamma*[Title/Abstract])	715.965
6	Search (#5 AND #4)	351.319
7	Search (#6 OR #3 OR #2 OR #1)	398.905
8	Search guideline*[Title]	65.882
9	Search (#8 AND #7)	1.458
11	Search (#6 OR #3 OR #2 OR #1) Filters: Guideline; Practice Guideline	605
12	Search (#11 OR #9)	1.752
13	Search (#11 OR #9) Filters: English; German	1.579
14	Search (#11 OR #9) Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2018/12/31; English; German	581

Nach Bewertung der Volltexte ein-/ausgeschlossene Leitlinien

Nach Volltext-Analyse wurden folgende

Leitlinien eingeschlossen:

- (1) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.
- (2) Alberta Health Services (AHS). Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-adjuvant-systemic-therapy-breast.pdf> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
- (3) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
- (4) Eisen, A., Fletcher, G. G., Gandhi, S., Mates, M., Freedman, O. C. et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. Current oncology (Toronto, Ont.) 2015; 22(Suppl 1): S67-81.
- (5) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
- (6) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0 - Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 12.2017. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
- (7) Garcia-Saenz, J. A., Bermejo, B., Estevez, L. G., Palomo, A. G., Gonzalez-Farre, X. et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. Clin Transl Oncol 2015; 17(12): 939-45.
- (8) Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline [online]. Stand: 02.2013. URL:

http://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 20.04.2018]. 2013.

- (9) National Comprehensive Cancer, N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer Version 1.2018. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer. Version 1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way [online]. Stand: 03.2018. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.
- (10) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf> [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
- (11) Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(suppl 5): v8-v30.

Folgende Leitlinien wurden nach Volltext-Analyse ausgeschlossen:

Brackstone 2015: *Verletzt E2 (nur Radiotherapie)* [58]

Brackstone, M., Fletcher, G. G., Dayes, I. S., Madarnas, Y., SenGupta, S. K. et al. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2015; 22(Suppl 1): S54-66.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche. Pertuzumab: EPAR Product Information. . Stand: 31.05.2018. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-032 Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs. Stand: 30.06.2016. 2016.
3. Jantschak, F. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta(R)) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der Einreichung zur Zulassung bei der EMA. 2017.
4. Vosgerau, U. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der laufenden Zulassungserweiterung bei der EMA. 2018.
5. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2015.
6. TEVA. Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml / 50 mg/2 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
7. Bendalis. BENDA-5 FU 50 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 05.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
8. TEVA. Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
9. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.

10. Roche. Perjeta[®]: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 07.06.2018]. 2018.
11. Aventis. TAXOTERE[®] 20 mg/1 ml, TAXOTERE[®] 80 mg/4 ml, TAXOTERE[®] 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2018.
12. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
13. Bendalis. BENDAEPi 2 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.04.2018]. 2014.
14. TEVA. Carboplatin-GRY[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.
15. Roche. Herceptin[®] i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
16. Roche. Herceptin[®] s.c.: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
17. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0 - Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 12.2017. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.
18. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.
19. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(suppl 5): v8-v30.

20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.

21. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2018 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

22. Curigliano, G., Burstein, H. J., E, P. W., Gnant, M., Dubsy, P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1700-1712.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation) [online]. Stand: 04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf [Zugriff: 20.04.2018]. 2017.

24. Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; 98(19): 10869-10874.

25. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1659-1672.

26. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1673-1684.

27. Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as

adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5685-92.

28. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Davidson, N. E. 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. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3366-73.

29. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(14): 1273-1283.

30. Dahabreh, I. J., Linardou, H., Siannis, F., Fountzilas, G., Murray, S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13(6): 620-30.

31. Madarnas, Y., Trudeau, M., Franek, J. A., McCready, D., Pritchard, K. I. et al. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(6): 539-57.

32. Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., Lu, J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6(6): e21030.

33. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: Cd006243.

34. O'Sullivan, C. C., Bradbury, I., Campbell, C., Spielmann, M., Perez, E. A. et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *J Clin Oncol* 2015; 33(24): 2600-8.

35. Mates, M., Fletcher, G. G., Freedman, O. C., Eisen, A., Gandhi, S. et al. Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2015; 22(Suppl 1): S114-22.

36. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9897): 1021-8.

37. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32(33): 3744-52.
38. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Giermek, J., Martin, M. et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research* 2016; 76(4 Supplement): S5-04.
39. Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389(10075): 1195-1205.
40. Gonzalez-Angulo, A. M., Litton, J. K., Broglio, K. R., Meric-Bernstam, F., Rakhit, R. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5700-6.
41. Banerjee, S., Smith, I. E. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1193-9.
42. Rodrigues, M. J., Wassermann, J., Albiges, L., Brain, E., Delaloge, S. et al. Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol* 2010; 28(28): e541-2.
43. Rodrigues, M. J., Peron, J., Frenel, J. S., Vano, Y. A., Wassermann, J. et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Ann Oncol* 2013; 24(4): 916-24.
44. Curigliano, G., Viale, G., Bagnardi, V., Fumagalli, L., Locatelli, M. et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5693-9.
45. Horio, A., Fujita, T., Hayashi, H., Hattori, M., Kondou, N. et al. High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *International journal of clinical oncology* 2012; 17(2): 131-6.

46. Theriault, R. L., Litton, J. K., Mittendorf, E. A., Chen, H., Meric-Bernstam, F. et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clinical breast cancer* 2011; 11(5): 325-31.
47. Zhou, Q., Yin, W., Du, Y., Lu, J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: A meta-analysis of published literatures. *PLoS One* 2014; 9(1): e83646.
48. Mavroudis, D., Saloustros, E., Malamos, N., Kakolyris, S., Boukovinas, I. et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1333-40.
49. Pivot, X., Romieu, G., Debled, M., Pierga, J. Y., Kerbrat, P. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 741-8.
50. Petrelli, F., Barni, S. Should adjuvant trastuzumab be offered in very early-stage (pT1a/bN0M0) HER2-neu-positive breast cancer? A current debate. *Medical oncology* (Northwood, London, England) 2011; 28(2): 401-8.
51. Zardavas, D., Fouad, T. M., Piccart, M. Optimal adjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer in 2015. *Breast* 2015; 24 Suppl 2: S143-8.
52. MMF-Marktforschung GmbH. Therapiemonitor Mammakarzinom. 2017.
53. Kantar Health. Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer. 2017.
54. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.
55. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf> [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.

56. Eisen, A., Fletcher, G. G., Gandhi, S., Mates, M., Freedman, O. C. et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Current oncology* (Toronto, Ont.) 2015; 22(Suppl 1): S67-81.

57. Garcia-Saenz, J. A., Bermejo, B., Estevez, L. G., Palomo, A. G., Gonzalez-Farre, X. et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12): 939-45.

58. Brackstone, M., Fletcher, G. G., Dayes, I. S., Madarnas, Y., SenGupta, S. K. et al. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Current oncology* (Toronto, Ont.) 2015; 22(Suppl 1): S54-66.

59. Alberta Health Services (AHS). Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-adjuvant-systemic-therapy-breast.pdf> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.

60. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline [online]. Stand: 02.2013. URL: http://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 20.04.2018]. 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Allgemeiner Überblick über die Erkrankung

Unter Brustkrebs versteht man bösartige Tumore des Brustdrüsengewebes. Diese können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Nicht invasive Vorstufen werden als *in situ* Karzinome bezeichnet (duktales Carcinoma *in situ* [DCIS], lobuläres Carcinoma *in situ* [LCIS]). Bei diesen sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran bereits zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasiv duktales Karzinom ist mit 40 - 75 % 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. Auch Männer können an Brustkrebs erkranken. Ihr Anteil an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 %. [3, 4] Im Folgenden werden daher im gesamten Dossier die Termini Patient bzw. Patienten geschlechtsneutral verwendet werden.

Mit einer Prognose von 71.900 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2018 bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (Robert Koch-Institut [RKI] Prognose für das Jahr 2018). Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritte in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2015 starben 18.136 Frauen an der Erkrankung. [4, 5]

Das Brustkrebsrisiko nimmt mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. [4]

Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren wie z.B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine gestagenhaltige Hormonersatztherapie länger als 5 Jahre in der Postmenopause oder die Bestrahlung der Thoraxwand zur Behandlung eines Morbus Hodgkin sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche

Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum gelten ebenfalls als Risikofaktoren. [4, 6] Bei 5 - 10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind insbesondere die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 zu nennen, deren Mutation risikosteigernd auf die Entstehung eines Mammakarzinoms wirkt. Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. [2, 7, 8]

Die Diagnose eines Mammakarzinoms stellt unabhängig vom Schweregrad eine schwere Belastung für Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, vor oder nach einer Operation als auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischem Dysstress führen. [9-12]

Das **klinische Bild des Brustkrebs** ist sehr variabel. Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust. [2, 13] Erst im metastasierten Stadium treten klassische Symptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmten Organen in Erscheinung. [1]

Klassifikationsschema und Stadieneinteilung

Das Mammakarzinom wird in vier **Krankheitsstadien** eingeteilt. Die Einteilung erfolgt nach Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür ist die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-6). [14, 15] Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. [16] Grundsätzlich ist die lokoregional begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen. [2] Früher Brustkrebs wird über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts definiert, das die adjuvante Therapie umfasst. Häufig werden die Begriffe „früher“ und „primärer“ Brustkrebs synonym verwendet.

Tabelle 3-6: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs [14]

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
	Tis M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren invasiven Tumor und/oder Carcinoma in (Paget) situ (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser
	T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis maximal 5 cm
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/oder Ulzeration oder makroskopischen Satellitenmetastasen der Haut (Invasion der Dermis alleine qualifiziert nicht für T4)
	T4a Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Invasion des oder Adhäsion an der Pektoralmuskulatur qualifiziert nicht für T4)
	T4b Ulzeration und/oder makroskopische Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust und/oder Ödem (einschließlich Apfelsinhaut)
	T4c Kriterien für 4a und für 4b liegen vor
	T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N	Regionäre Lymphknoten
cN	
cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation entfernt)
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
cN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
	cN2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
	cN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

cN3	Metastase(n) in ipsilateral infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna cN3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten cN3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen cN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten
pN	
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. nicht für pathologische Untersuchung entfernt oder bereits zuvor entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen oder nur isolierte Tumorzellen (auch bei positiven molekularbiologischen Befunden z.B. mittels RT-PCR)
pN1	Mikrometastasen oder Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und/oder klinisch negative Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit pathologisch nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten (Level III) oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei 1 oder mehr positiven axillären Lymphknoten der Level I und II oder Metastasen in 3 oder mehr axillären Lymphknoten und Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie von klinisch unauffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder Metastasen in den ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen (kein klinischer oder radiologischer Nachweis)
M1	Fernmetastasen festgestellt mittels klinischer und radiologischer Untersuchungen oder histologischem Nachweis von Metastasen > 0,2 mm
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung

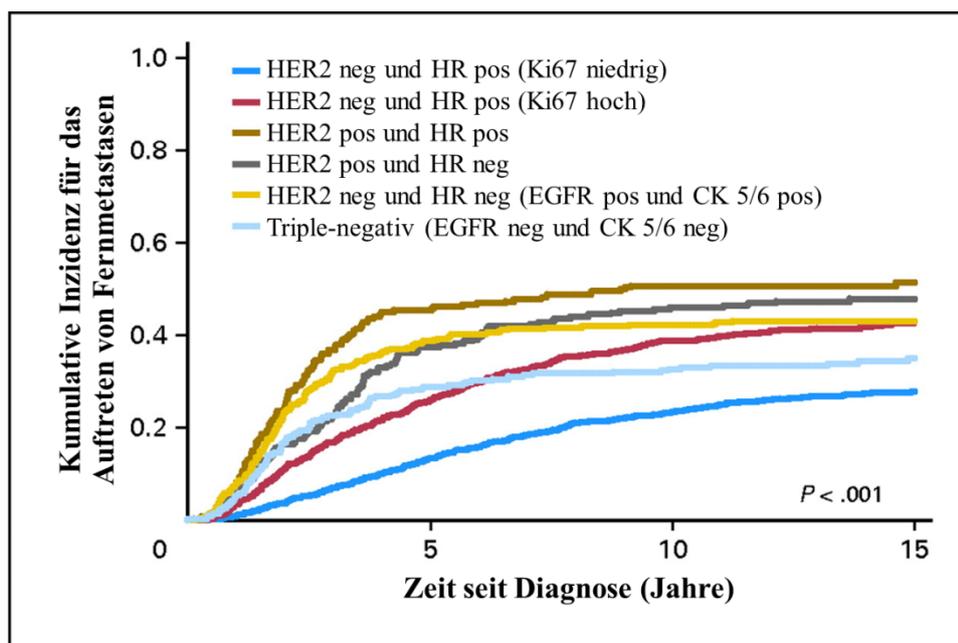
Prognose- und Risikofaktoren

Neben Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten, Tumorgröße und dem Vorliegen von Fernmetastasen beeinflussen weitere Tumoreigenschaften 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 (ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. [2, 7, 15, 17, 18] So haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs eine

deutlich schlechtere Prognose, d.h. ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko als Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. Das zeigen unter anderem die bahnbrechenden Arbeiten der Early Breast Cancer Trialists' Group (EBCTCG). [19-21]

Heute weiß man, dass die klinische und biologische Heterogenität des Mammakarzinoms korrelieren und das Mammakarzinom keine einheitliche Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. [22, 23] Die Arbeiten von Perou und Sørlie zeigen, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. [24, 25] Diese sogenannten intrinsischen Subtypen werden maßgeblich über den zuvor genannten ER-, PgR- und HER2-Status und die Expression von Ki - 67 determiniert. Identifiziert wurden sie über Genexpressionsanalysen. In der klinischen Praxis werden sie vereinfacht anhand immunhistochemischer Bestimmungen definiert. [2, 26]

Bei HER2-positiven Tumoren führt die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zu einer gesteigerten Proliferationsrate und Angiogenese, einer reduzierten Apoptoserate sowie einem höheren Risiko für eine systemische Metastasierung (siehe Kurven zu „HER2 pos“ in Abbildung 3-1) und im Resultat zu einer prognostisch ungünstigen, aggressiven Erkrankung. [22, 27-38]



HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = Hormonrezeptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; CK 5/6 = Cytokeratin 5/6.

Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgliedert nach Brustkrebssubtypen [38]

Die aggressive Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. HER2 hat nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker. Beim HER2-positiven Brustkrebs besteht die

Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sowohl im frühen wie im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. [39-46] Die neoadjuvante Anti-HER2-Therapie erreicht eine signifikante Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen. Bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs führt die adjuvante Anti-HER2-Therapie zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Sterberisikos. [47-65]

Die zuverlässige und korrekte **Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. 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 Stärke der HER2-Expression wird semiquantitativ anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen bestimmt und in 0 bis 3+ kategorisiert. Eine weitere gängige Methode ist die In-situ-Hybridisierung (Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung, FISH oder Chromogene-In-situ-Hybridisierung, CISH), bei der das Ausmaß der HER2-Genamplifikation mittels DNA-Sonden bestimmt wird.

In Übereinstimmung mit den amerikanischen Empfehlungen gilt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein positiver FISH/CISH-Test (HER2/CEP17-Quotient $> 2,2$ oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl > 6 pro Kern) vorliegt (siehe auch Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). [2, 66, 67]

Ein IHC-Score 3+ besteht, wenn eine gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen vorliegt.

Für den initialen Test können IHC oder FISH/CISH angewendet werden. [2] 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 (Abbildung 3-2). [2, 66, 67] Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden. [2, 66, 67]

Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für a) Immunhistochemie und b) In-Situ-Hybridisierung [2]

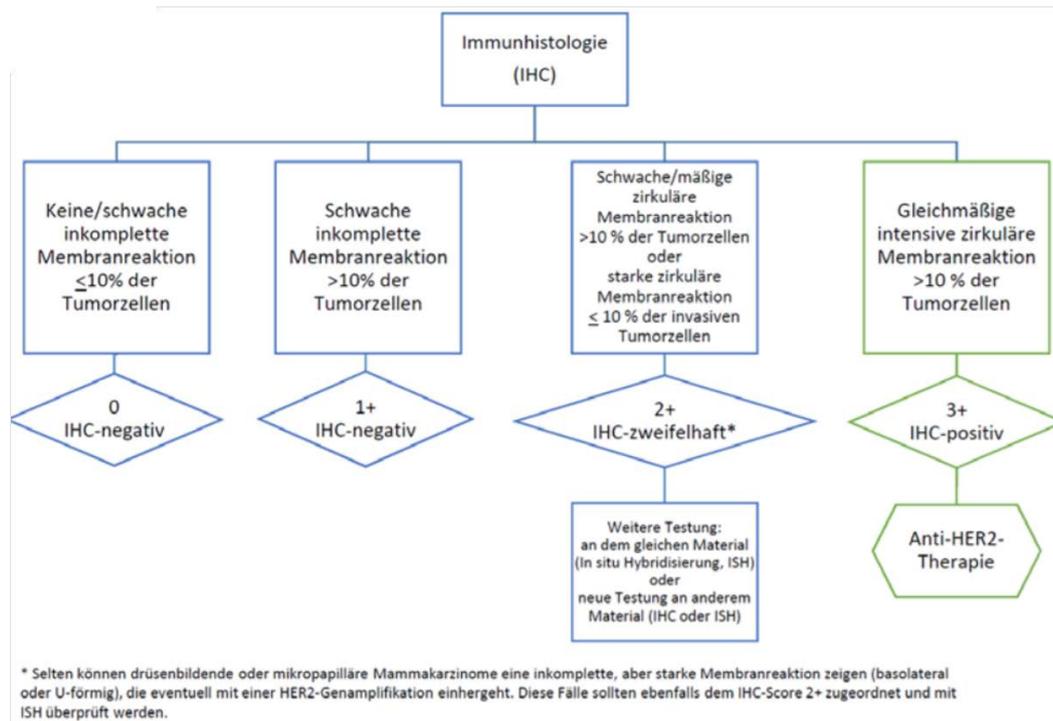


Abbildung 3-2: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für Immunhistochemie [2]

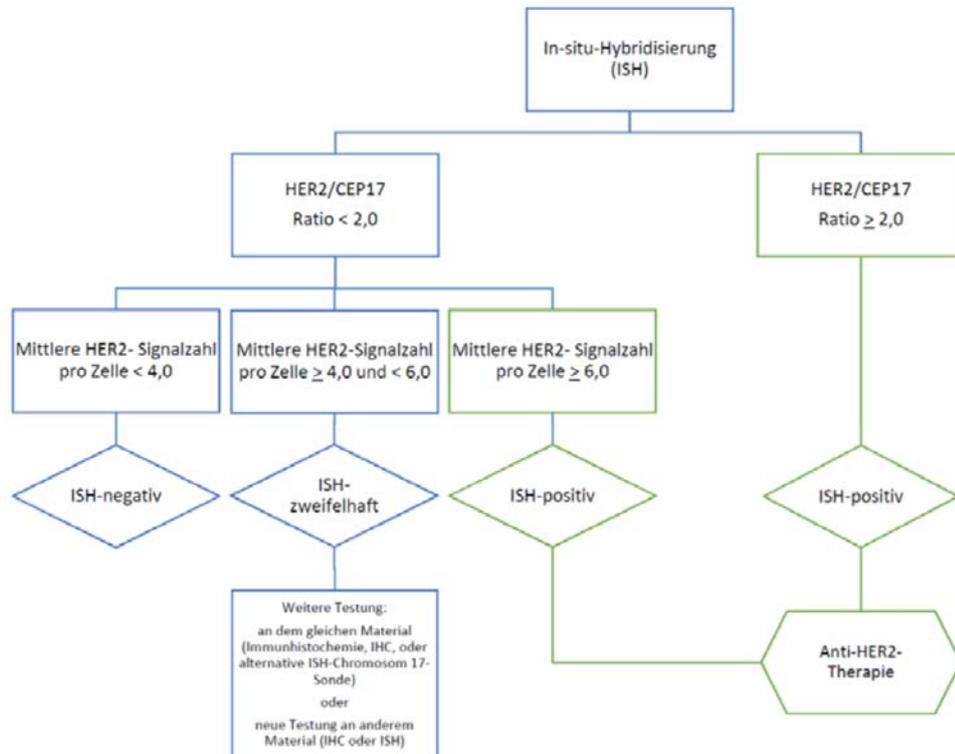


Abbildung 3-3: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für In-Situ-Hybridisierung [2]

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche umfasst Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).

Früher Brustkrebs wird über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts definiert, das die adjuvante Therapie umfasst. Die S3-Leitlinie spricht in Abgrenzung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung von der lokoregional begrenzten Primärerkrankung. [2]

Während der Anteil von Patienten mit Tumoren mit HER2-Überexpression im metastasierten Stadium bei 18 - 20 % liegt, haben knapp 14 % der Patienten mit primärem Brustkrebs im kurativen Setting Tumore mit HER2-Überexpression. [22, 27, 28, 68] HER2-positiv Subtypen werden häufiger bei jüngeren Brustkrebspatienten gefunden. So sind Patienten mit HER2-positiver Erkrankung jünger als der durchschnittliche Brustkrebspatient und als Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. [69, 70]

Die aggressive Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs entwickeln häufiger und schneller ein Rezidiv (3,3-fach erhöhtes Risiko) und sterben früher (6,9-fach erhöhtes Risiko). [16, 69-71] Auf der anderen Seite bietet sich durch die zielgerichtete Therapie gegen HER2 die Möglichkeit, die Prognose der Patienten maßgeblich zu verbessern.

Neben dem HER2-Status stellen auch der Nodalstatus und der Hormonrezeptorstatus wichtige zusätzliche prognostische Faktoren für Patienten mit frühem Brustkrebs dar. [2, 15, 17, 26, 72] So haben Patienten mit frühem Brustkrebs und einem positiven Nodalstatus d.h. mit einem Lymphknotenbefall durch die Brustkrebserkrankung oder mit Tumoren, die keine Hormonrezeptoren exprimieren, eine deutlich schlechtere Prognose, d.h. ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko als Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. Das zeigen unter anderem die Arbeiten der Early Breast Cancer Trialists' Group (EBCTCG). [19-21]

Auch innerhalb der Population von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs charakterisieren ein positiver Nodalstatus oder ein negativer Hormonrezeptorstatus Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Das Rezidiv- und Sterberisiko von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs kann zwar mit einer Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Chemotherapie in Kombination mit der adjuvanten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche unabhängig von Nodalstatus oder Hormonrezeptorstatus signifikant gesenkt werden. [47-65] Patienten mit einem nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen HER2-positiven frühen Brustkrebs haben allerdings trotz Behandlung mit der adjuvanter Standardtherapie weiterhin ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko. Dies bestätigen die Langzeitbeobachtungen der Zulassungsstudien für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche, die zeigen, dass Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem

Brustkrebs nach 10 Jahren deutlich seltener krankheitsfrei sind als die Gruppe der Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. [54, 57, 60] Selbst bei Tumoren < 1 cm und fehlendem Lymphknotenbefall kennzeichnet ein negativer Hormonrezeptorstatus Patienten mit einem erhöhten Rückfallrisiko. [73-75]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Insgesamt hat die Sterblichkeit an Brustkrebs seit den 1990er Jahren abgenommen. Dennoch stellt er noch immer ein relevantes Gesundheitsproblem in Deutschland dar. Brustkrebs bleibt die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die Prognose des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2018 liegt bei 71.900 Neuerkrankungen. Brustkrebs ist weiterhin die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2015 starben 18.136 Frauen an der Erkrankung. [4, 5]

Wird die Erkrankung in einem Stadium diagnostiziert, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind, erfolgt die Behandlung mit kurativer Zielsetzung. Heute wird das Mammakarzinom als generalisierte Systemerkrankung verstanden. Folgerichtig ist die systemische Therapie integraler Bestandteil der Behandlung von Patienten mit frühem Mammakarzinom. Die adjuvante systemische Therapie ergänzt lokale Therapiemaßnahmen wie Operation und Strahlentherapie und hat zum Ziel, im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Rezidive zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. [2, 17, 26, 72, 76, 77]

Standards der adjuvanten systemischen Therapie

Mit den adjuvanten systemischen Therapien, die in den aktuell gültigen Leitlinien empfohlen werden, wurden Rezidiv- und Sterberisiko von Patienten mit frühem Brustkrebs signifikant reduziert. Dabei wurden mit der Einführung neuer Therapieprinzipien wie z.B. der endokrinen Therapie mit Tamoxifen oder der Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil (CMF) im Ausmaß immer größere Erfolge erzielt als mit Therapieoptimierungen, wie z.B. Aromatasehemmern oder Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Chemotherapie. Diese erreichten dennoch, wenn auch in geringerem Ausmaß, zusätzliche, relevante Verbesserungen gegenüber den alten Standards. [21, 78-81]

Erhalten Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs eine 5-jährige adjuvante Behandlung mit Tamoxifen, werden Rezidiv- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu dem von Patienten ohne adjuvante endokrine Therapie relativ um 47 % bzw. 26 % gesenkt. [78]

Die adjuvante Behandlung mit Aromatasehemmern über 5 Jahre erzielt gegenüber der fünfjährigen adjuvanten Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 20 % sowie des Mortalitätsrisikos um 11 %. [79]

Die Sequenz Tamoxifen für 2 - 3 Jahre gefolgt von Aromatasehemmertherapie bis zum Jahr 5 erreichte im Vergleich zur 5-jährigen adjuvanten Tamoxifentherapie eine relative Reduktion des Rezidivrisikos und des Mortalitätsrisikos um jeweils 18 % und wurde damit ein in den Leitlinien empfohlener Standard. [79]

Eine Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapie ist heute Standardbaustein der adjuvanten systemischen Therapie. [2, 15, 17, 26, 72, 77] Sie stellt eine Optimierung des Therapieprinzips der adjuvanten Polychemotherapie dar. Wurden Anthrazyklin-Schemata mit höherer Kumulativdosis gegen den historischen Standard CMF verglichen, wurde eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 11 % erreicht. Das übersetzte sich in eine relative Reduktion des Sterberisikos um 16 %. [21] Gegenüber nicht-Taxan-haltigen adjuvanten Regimen bieten Taxan-haltige nach den Ergebnissen der Cochrane-Metaanalyse auf Basis publizierter Daten eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) (HR = 0,81; 95 % KI [0,77; 0,86]; $p < 0,00001$) und Gesamtüberlebens (OS) (HR = 0,81; 95 % KI [0,75; 0,88]; $p < 0,00001$). [80] Nach der Metaanalyse der Early Breast Cancer Clinical Trialists' Cooperative Group (EBCTCG) auf Basis patientenindividueller Daten erreichte die zusätzliche Gabe eines Taxans im Anschluss an eine Anthrazyklinkombination gegenüber der gleichen Anthrazyklintherapie ohne Taxan eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 16 % und des Mortalitätsrisikos um 14 %. Wurden Taxan-Anthrazyklin-Kombinationen gegen Anthrazyklinregime getestet, deren Zyklenzahl im Kontrollarm kompensatorisch gesteigert wurde, dann wurden relative Reduktionen des Rezidivrisikos von 14 % und des Mortalitätsrisikos von 10 % erreicht. [21]

Diese Beispiele zeigen, dass klinisch relevante Erfolge durch Fortschritte bei bestehenden Therapieprinzipien erzielt werden konnten. Die adjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen oder die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern über 5 Jahre sind erfolgreiche Weiterentwicklungen adjuvanter Therapieprinzipien. Mit ihnen wurden Reduktionen des Rezidivrisikos von 11 - 20 % erzielt. [21, 79, 80] Verbesserungen in dieser Größenordnung führten zur Empfehlung dieser Therapieprinzipien in Leitlinien und zu ihrem Einsatz als Standardtherapien in der aktuellen klinischen Praxis. [2, 17, 67, 72]

Adjuvante Anti-HER2-Therapie

Trastuzumab Roche hat in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs die Prognose der Patienten deutlich verbessert und ist damit zur Recht heute Standard in der Therapie der HER2-positiven frühen Brustkrebs. Trotzdem erleiden immer noch viele Patienten ein Rezidiv, was die Notwendigkeit besserer adjuvanter Therapieoptionen für diese Patienten verdeutlicht.

Nach den aktuellen klinischen Therapieleitlinien ist bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche für 1 Jahr indiziert.

Das gilt ohne Einschränkungen unabhängig von der Tumorgröße bei positivem Nodalstatus sowie ab einer Tumorgröße von > 1 cm bei nodal-negativer Erkrankung. Bei einer Tumorgröße < 1 cm und negativem Nodalstatus sind die Empfehlungen der Leitlinien schwächer. Die Indikation wird teilweise an das Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie einen negativen Hormonrezeptorstatus geknüpft. [2, 15, 17, 26, 72]

Eine Reihe von Metaanalysen zeigen signifikante Verbesserungen von DFS und OS durch die adjuvante Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche. [61, 63, 64, 82] Nach der umfassenden Analyse von 8 Studien beim HER2-positiven frühen Brustkrebs betrug die relative Reduktion des Rezidivrisikos für die Therapie mit Trastuzumab Roche gegenüber der Therapie ohne Trastuzumab Roche 40 % (HR für DFS 0,60; 95 % KI [0,50; 0,71]; $p < 0,00001$) und die des Mortalitätsrisikos 34 % (HR für OS 0,66; 95 % KI [0,57; 0,77]; $p < 0,00001$). [64]

Ein genaueres Bild geben die zulassungsrelevanten Studien für die adjuvante Anwendung von Trastuzumab Roche bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs.

- In der **HERA**-Studie wurden Patienten nach kompletter Tumoresektion und Abschluss einer Chemotherapie von mindestens 4 Zyklen in 3 Arme randomisiert. Für Patienten, die eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche für insgesamt 1 Jahr erhalten hatten, zeigte sich bereits in der ersten Interimsanalyse ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens gegenüber den Patienten ohne adjuvante Anti-HER2-Therapie (HR = 0,54; 95 % KI [0,43; 0,67]; $p < 0,0001$). [51] Nach 8 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit wurde dann ein signifikanter Vorteil dieser Patienten für das Gesamtüberleben nachgewiesen. Nach 11 Jahren medianer Nachbeobachtung blieben die signifikanten Vorteile für den Therapiearm mit 1-jähriger adjuvanter Therapie mit Trastuzumab Roche gegenüber dem Beobachtungsarm für DFS (HR = 0,76; 95 % KI [0,68; 0,86]; $p < 0,0001$) und Gesamtüberleben (HR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]) erhalten.

30,7 % der Patienten waren nach 10 Jahren trotzdem nicht mehr krankheitsfrei. Zwei Drittel dieser Patienten entwickelten sogar als erstes Rezidiv Fernmetastasen. [54] Bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung waren nach 10 Jahren 41 % nicht mehr krankheitsfrei. Während nur 20 % der Patienten mit nodal-negativer Erkrankung nach 10 Jahren ein DFS-Ereignis erlitten hatten, waren 25 % der Patienten mit 1-3 befallenen Lymphknoten und 45 % der Patienten mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten nicht mehr krankheitsfrei. [54]

- Die gemeinsam ausgewerteten amerikanischen Studien **NSABP B31** und **NCCTG N9831** zeigten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren für die Kombination aus adjuvanter Chemotherapie und adjuvanter einjähriger Behandlung mit Trastuzumab Roche gegenüber der alleinigen adjuvanter Chemotherapie signifikante Vorteile für krankheitsfreies Überleben (HR = 0,48; 95 % KI [0,39; 0,59]; $p < 0,0001$) und Gesamtüberleben (HR = 0,67; 95 % KI [0,48; 0,93]; $p = 0,015$). [55] Nach 8,4 Jahren medianer Nachbeobachtung hatten sich die Unterschiede für DFS

(HR = 0,60, 95 % KI [0,53; 0,68]; $p < 0,001$) und OS (HR = 0,63; 95 % KI [0,54; 0,73]; $p < 0,001$) gegenüber dem Vergleichsarm bestätigt.

Auch hier waren trotz der guten Ergebnisse 26,3 % der Patienten nach 10 Jahren nicht mehr krankheitsfrei und 51 % davon hatten als erstes Rezidiv Fernmetastasen. [57] Von den Patienten mit höherem Rezidivrisiko wie denen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung hatten nach 10 Jahren sogar 29,1 % ein DFS-Ereignis erlitten. Von den Patienten mit 4 - 9 befallenen Lymphknoten waren nach 10 Jahren ebenfalls 29 %, von den Patienten mit 10 und mehr befallenen Lymphknoten sogar 37,6 % nicht mehr krankheitsfrei. [57]

- In der internationalen Studie BCIRG 006 wurde das Anthrazyklin-haltige AC-T-Regime (Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid, Taxan (Docetaxel)) und das Anthrazyklin-freie Regime TCH (Taxan (Docetaxel), Carboplatin, Herceptin (Trastuzumab Roche)), beide in Kombination mit 1-jähriger adjuvanter Therapie mit Trastuzumab Roche mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie mit AC-T verglichen.

Bereits bei der ersten geplanten Interimsanalyse nach 322 DFS-Ereignissen zeigte sich für beide Trastuzumab Roche-Arme ein signifikanter DFS-Vorteil. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten und 656 DFS-Ereignissen lagen für beide Trastuzumab Roche-Arme signifikante Vorteile hinsichtlich DFS (AC-T plus Herceptin (Trastuzumab Roche) [AC-TH] HR = 0,64; $p < 0,001$; TCH HR = 0,75; $p = 0,04$) und OS (AC-TH HR = 0,63; $p < 0,001$; TCH HR = 0,77; $p = 0,04$) gegenüber dem Kontrollarm ohne Trastuzumab Roche vor. [59] Die Vorteile für DFS (AC-TH HR = 0,72; 95 % KI [0,61; 0,85]; $p < 0,0001$; TCH HR = 0,77; 95 % KI [0,65; 0,90]; $p < 0,001$) und OS (AC-TH HR = 0,64; 95 % KI [0,52; 0,79]; $p < 0,001$; TCH HR = 0,76; 95 % KI [0,62; 0,93]; $p < 0,0081$) bestätigten sich nach medianer Nachbeobachtung von 10,3 Jahren.

Dabei waren nach 10 Jahren 25,4 % (AC-TH) bzw. 27 % (TCH) der Patienten nicht mehr krankheitsfrei. [60] Auch hier waren 59 % (AC-TH) bzw. 66 % (TCH) der DFS-Ereignisse Fernmetastasen. [83] Wieder waren die Ergebnisse deutlich schlechter für Patienten mit hohem Rezidivrisiko: 31,4 % (AC-TH) bzw. 31,6 % (TCH) der Patienten mit nodal-positiver Erkrankung waren nach 10 Jahren nicht mehr krankheitsfrei. [60]

In allen pivotalen adjuvanten Trastuzumab Roche-Studien war das krankheitsfreie Überleben ein verlässlicher Endpunkt zur Beurteilung des Effekts der adjuvanten Trastuzumab Roche-Therapie. Der zuerst auftretende signifikante Vorteil im krankheitsfreien Überleben übersetzte sich nach längerer Nachbeobachtung auch in einen signifikanten Überlebensvorteil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einführung der adjuvanten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche die Prognose von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs dramatisch verbessert hat.

Sie verdeutlichen jedoch gleichzeitig, dass es im Anwendungsgebiet einen relevanten therapeutischen Bedarf gibt. Die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs erfolgt mit kurativer Intention. Etwa jeder dritte Patient mit HER2-positivem frühem Brustkrebs hatte nach 10 Jahren trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab Roche ein DFS-Ereignis, war damit nicht mehr krankheitsfrei und benötigte eine zumeist palliative Therapie. Zwei Drittel der Patienten entwickelten sogar ein Fernrezidiv als erstes Rezidiv. Patienten mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung hatten dabei ein besonders hohes Rezidivrisiko. [54, 57, 60]

Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs nach einer adjuvanten Therapie bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Bei einem lokalen oder lokoregionären Rezidiv besteht zwar grundsätzlich weiterhin eine kurative Therapieoption, die Heilungsaussichten sind jedoch bereits deutlich geringer als in der Primärsituation. Außerdem handelt es sich bei den notwendigen Therapiemaßnahmen um Interventionen, welche die Patienten in erheblichem Ausmaß belasten (z. B. erneute Operation in Form einer Mastektomie oder einer Thoraxwandresektion sowie Strahlentherapie). [2]

Bei einem Fernrezidiv, also beim Auftreten von Metastasen, werden nachfolgende Therapien nicht mehr zu einer Heilung führen, sondern im besten Fall das Gesamtüberleben verlängern. Der Patient wird mit hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs versterben. [2] Das zeigt sich in den Zulassungsstudien von Trastuzumab Roche. 10 Jahre nach adjuvanter Therapie mit Trastuzumab Roche hatte etwa jeder fünfte Patient als erstes Rezidiv Fernmetastasen erlitten. Und innerhalb von 10 Jahren starben bis zu 19 % der Patienten trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab Roche. [54, 57, 60] Der Anteil der brustkrebsbedingten Todesfälle (bezogen auf die Gesamtzahl an Todesfällen in den Therapiearmen der jeweiligen Safety-Population) betrug in den Studien NCCTG 9831/NSABP B-31 72 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Jahren, in der Studie BCIRG 006 83 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,3 Jahren und in der HERA-Studie 91 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,0 Jahren. [83]

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pertuzumab Roche

Trotz des bedeutenden Fortschritts den Trastuzumab Roche in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Brustkrebs gebracht hat, erleidet immer noch jeder dritte Patient innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv. Ein großer Prozentsatz erleidet sogar ein Fernrezidiv und wechselt damit aus der Kuration in das palliative Setting.

Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche ermöglicht durch die komplementäre Wirkung beider Antikörper eine umfassendere Blockade der Signalkaskaden und damit signifikant bessere klinische Ergebnisse für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs (siehe auch Modul 2 dieses Nutzendossiers). [84-86] Dies konnte so auch in klinischen Studien zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs und in der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs gezeigt werden. [45, 49, 87, 88]

In der APHINITY Studie konnte durch die adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit Standardchemotherapie das Risiko für ein Rezidiv, d.h. für ein invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS-) oder DFS-Ereignis, im Vergleich zur Standardtherapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie bereits nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45,4 Monaten signifikant um 19 % gesenkt werden (iDFS HR = 0,81; 95 % KI [0,664; 0,995]; p = 0,0446; DFS HR = 0,81; 95% KI [0,671; 0,983]; p = 0,0327). Insbesondere Patienten mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung profitierten von der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. [89, 90] Die zusätzliche adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche ermöglicht damit mehr Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ein Überleben ohne Rezidiv. Das Ausmaß der mit Pertuzumab Roche erreichten Risikoreduktion entspricht dabei dem, was andere adjuvante Therapien wie Anthrazykline und Taxane erreicht haben und diese zu allgemein akzeptierten adjuvanten Therapiestandards gemacht hat.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche bei frühem Brustkrebs ist wie folgt definiert:

"Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:

- neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).
- adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ [88]

Das adjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche in diesem Dossier bezieht sich auf Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).

Die Patienten mit frühem Brustkrebs werden den TNM-Stadien T, alle N, M0 zugeordnet. Das Behandlungsziel bei diesen Patienten ist kurativ. Patienten mit Fernmetastasen (M1) sind nicht Teil des Anwendungsgebietes, sie werden palliativ behandelt. Diese Definition folgt der S3-Leitlinie, die die lokoregional begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und

metastasierten Erkrankung abgrenzt und frühen Brustkrebs über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären, die adjuvante Therapie umfassenden Behandlungskonzepts definiert. [2] Entsprechend dieser Einteilung umfasst das Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Brustkrebstherapie alle Patienten mit HER2-positivem und nicht fernmetastasiertem Brustkrebs, die für eine adjuvante Anti-HER2-Therapie in Frage kommen. Weiterhin beschränkt sich das Anwendungsgebiet auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ. Dies entspricht TNM N1-3 oder N0 mit HR-.

Männer erkranken sehr selten an Brustkrebs. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland insgesamt nur 650 Neudiagnosen verzeichnet. [4] Da nur etwa 1 % aller Brustkrebs-Neudiagnosen Männer betreffen, werden beschreibende Angaben zu Inzidenz, Prävalenz und Mortalität der männlichen Patienten in den folgenden Ausführungen nicht separat dargestellt, jedoch in der Berechnung der Populationsgröße berücksichtigt. [91]

Prävalenz des Brustkrebses

Gemäß RKI lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurückliegt) in Deutschland Ende 2014 bei ca. 311.400 erkrankten Frauen (siehe Tabelle 3-7). [4] Diese stellen zum jetzigen Zeitpunkt den aktuellsten Datenstand dar (Stand: Dezember 2017). Die Darstellung in der folgenden Tabelle beschreibt die Brustkrebserkrankten insgesamt und berücksichtigt nicht die einzelnen Stadien.

Tabelle 3-7: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2012 – 2014

Altersgruppen	2012		2013		2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0 – 44	92	24.195	90	23.831	76	23.256
45 – 54	193	60.309	198	61.026	217	61.333
55 – 64	410	75.290	393	74.363	391	73.069
65 – 74	803	85.832	795	81.170	765	76.679
75 +	821	75.169	912	76.179	976	77.033
5-Jahres-Prävalenz	2.319	320.795	2.388	316.569	2.425	311.370
Quelle: RKI 2017 Datenbank Prävalenz [92]						

Inzidenz des Brustkrebses

Tabelle 3-8: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [4]

Neuerkrankung	Frauen	Männer
Absolute Zahl	69.220	650
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	64	71
Prognose für 2018 (absolute Zahl)	71.900 ¹	700
1: unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten ab 2014 für Frauen zwischen 50 und 74 Jahren		

Das RKI verzeichnet ca. 69.220 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2014 (siehe Tabelle 3-8). Eine aktuelle Prognose des RKI geht für das Jahr 2018 von 71.900 Neuerkrankungen bei Frauen aus. [4]

Nach Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2005 und 2009 sind die Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen und sind nach einem zwischenzeitlichen Gipfel leicht rückläufig. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der ersten Phase des Programms Tumoren früher entdeckt wurden als ohne Screening. [4]

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatientinnen lag im Jahr 2014 bei 64 Jahren (Tabelle 3-8). Die Altersgruppen ab 65 Jahren waren am stärksten von Brustkrebs-Neuerkrankungen betroffen (Tabelle 3-7). [93]

Mortalität bei Brustkrebs

Tabelle 3-9: Relatives Überleben, ICD-10 C50 in den Jahren 2013-2014 [4]

Überleben	Frauen	Männer
Relatives 5-Jahres-Überleben	88 %	73 %
Relatives 10-Jahres-Überleben	82 %	69 %

In Deutschland ist Brustkrebs bei Frauen nicht nur die häufigste Krebsneuerkrankung, sondern verursacht auch die meisten krebsbedingten Todesfälle. [4] Im Jahr 2015 starben 18.136 Frauen an der Erkrankung. [5] Das Überleben der Patienten ist stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. [16]

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen keine direkten Zahlen vor. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche in der Adjuvanz um neu diagnostizierte Patienten handelt, die nach der Diagnose adjuvant therapiert werden.

Da die meisten Patienten mit frühem Brustkrebs nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden. Die aktuell verfügbaren Inzidenzzahlen reichen nur bis zum Jahr 2014. Eine Prognose seitens des RKI wird nur für das Jahr 2018 getätigt (siehe Tabelle 3-8). Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. [91] In den folgenden Berechnungen werden sowohl Frauen als auch Männer berücksichtigt.

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe Abbildung 3-4)

- 1) Berechnung/Prognose der Brustkrebsinzidenz
- 2) Berechnung des Anteils von Brustkrebspatienten in den relevanten (d.h. frühen) Stadien des Anwendungsgebiets
- 3) Berechnung des Anteils HER2-positiver Patienten in diesen Stadien
- 4) Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von den gesamten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs
- 5) Berechnung des Anteils Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)

Im Folgenden wird aus allen Schritten der belastbarste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen (siehe Tabelle 3-11).

Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist im technischen Dokument hinterlegt. [91]

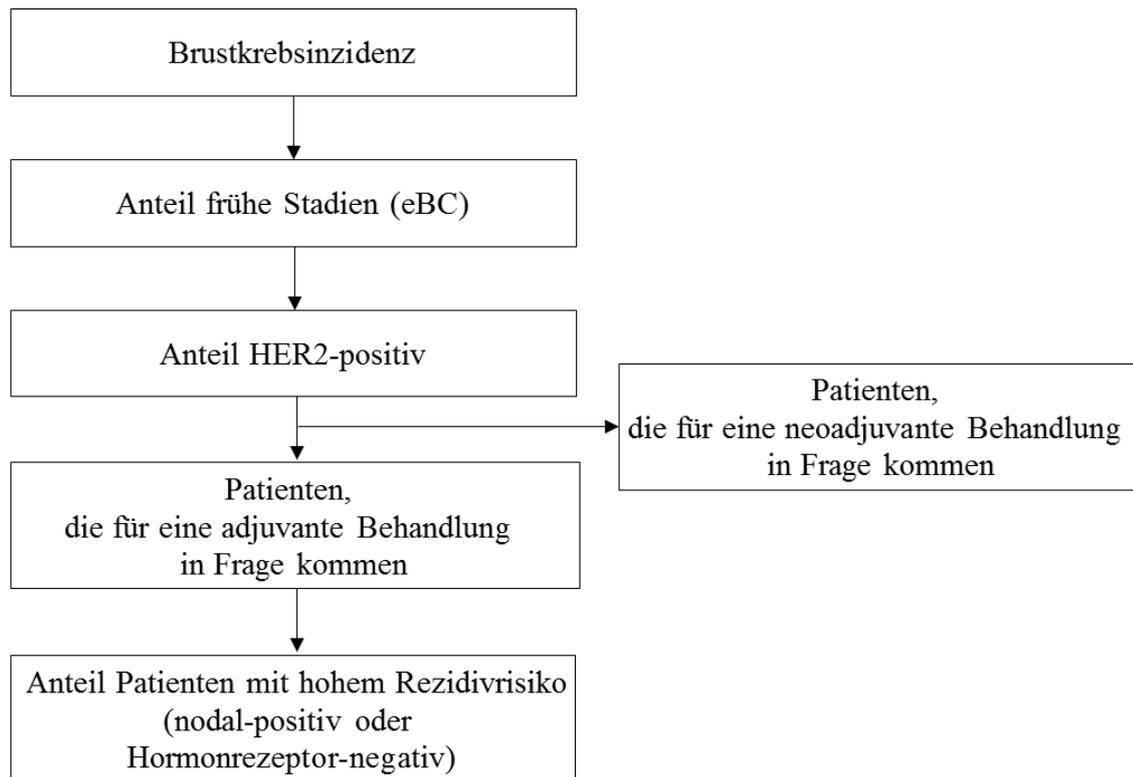


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Ad (1) Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen

Um die Anzahl an Brustkrebs-Neuerkrankungen zu berechnen wurden zunächst die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Brustkrebs auf die Bevölkerungszahlen angewandt.

Für die Bevölkerungszahlen bis 2015 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2016 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, berücksichtigt die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [94, 95]

Die Inzidenzrate für Brustkrebs wurde gemäß der Vorgehensweise des RKI ermittelt. Die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Brustkrebses des Jahres 2014 wurden bis zum Jahr 2023 prognostiziert. [4] Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50 - 74-jährigen Frauen vom Jahr 2014 wurden konstant fortgeschrieben. Damit soll der transiente Effekt des Mammografie Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und alle Altersgruppen der Männer wurden anhand einer Joinpoint Regression

Analyse mit Kalenderjahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Zielvariable vorhergesagt. Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienen die Inzidenzraten der Jahre 2004 bis 2014.

Das Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche umfasst erwachsene Patienten. [88] Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Patienten < 18 Jahren nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist. [96] Es erfolgt somit eine geringfügige Überschätzung der Zielpopulation.

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. [91]

Dies ergibt für das Jahr 2018 eine geschätzte Anzahl von 72.744 Neuerkrankungen an Brustkrebs.

Ad (2) Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden

Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt das relative Überleben für 45.823 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2015, detailliert nach pTNM. Aus dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich 92,5 % der Patienten bei Diagnose in einem frühen Stadium der Erkrankung befinden. [16]

Somit werden für das Jahr 2018 67.288 ($72.744 \cdot 0,925 = 67.288$) Patienten mit frühem Brustkrebs ermittelt.

Ad (3) Anteil an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Eine Analyse des IQTIG umfasste Daten von 63.542 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom als singuläres Erstkarzinom aus dem Diagnosejahre 2016. Dieser Analyse ist zu entnehmen, dass 2016 13,62 % der Patientinnen (8.655) in einem frühen Brustkrebsstadium (M0) HER2-positiv sind. [68]

Basierend auf 67.288 Patienten mit frühem Brustkrebs wird für das Jahr 2018 geschätzt, dass 9.165 Patienten HER2-positiv sind.

Ad (4) Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von den gesamten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Die Population für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs umfasst für das Jahr 2018 9.165 Patienten (siehe Tabelle 3-12). Diese Patientenzahl beinhaltet sowohl neoadjuvant wie auch adjuvant zu behandelnde Patienten. Für Patienten mit inflammatorischem Brustkrebs sowie mit weit fortgeschrittenem, primär inoperablem oder primär resektablem frühem Brustkrebs, bei denen eine Operation mit tumorfreien Resektionsgrenzen oder eine brusterhaltende Operation anstelle einer wegen der Tumorgroße

angezeigten Mastektomie ermöglicht werden soll, ist eine neoadjuvante Therapie indiziert. [97]

Die Patienten, die neoadjuvant mit Pertuzumab Roche behandelt werden, wurden bereits im G-BA Verfahren zu Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz vom 1. September 2015 bewertet. [98] In dem damaligen Dossier zur Neoadjuvanz wurde für das Jahr 2015 eine Zielpopulation für Pertuzumab Roche berechnet. [98] Unter Einbeziehung der Aktualisierung der Prognose zur Brustkrebsinzidenz, der relevanten Stadienverteilung, des Anteils HER2-positiver Patienten und des Jahres 2018 beträgt die Zielpopulation für Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz im Jahr 2018 3.711. [91]

Reduziert man die Gesamtpopulation an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs um die Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, verbleiben 5.454 Patienten, die für eine adjuvante Therapie in Frage kommen ($9.165 - 3.711 = 5.454$).

Ad (5) Anteil an Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)

Eine Auswertung der Datenbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) mit 6.473 Patienten mit frühem Brustkrebs aus den Dokumentationsjahren 2003 bis 2017 (darunter 719 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs) zeigt, dass 64,1 % der Patienten einen positiven Nodalstatus oder einen negativen Nodalstatus mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung vorweisen. [99] Unter der Annahme, dass diese Risikofaktoren zwischen Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie gleich verteilt sind und basierend auf 5.454 geschätzten Patienten die für eine adjuvante Therapie im Jahr 2018 in Frage kommen, weisen somit 3.495 ($5.454 * 0.6407 = 3.495$) Patienten ein hohes Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) auf.

Diese Patienten bilden die Zielpopulation für das neu zu bewertende Anwendungsgebiet für die adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen, erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des Brustkrebs im Jahr 2018 ermittelt (72.744 Patienten). Danach wurde der Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs berechnet ($72.744 * 0,925 = 67.288$ Patienten). 13,62 % der Patienten mit frühem Brustkrebs sind HER2-positiv (9.165 Patienten). Unter Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen und bereits im Verfahren vom 1. September 2015 berücksichtigt und neu berechnet (aktualisiert) wurden, ergeben sich 5.454 ($9.165 - 3.711$) Patienten. 64,1 % der Patienten weisen ein hohes Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-

negativ) auf. Somit ergeben sich 3.495 Patienten für das neue Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche in der Adjuvanz.

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur oder in Registern unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Modellszenarien, die eine Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert:

- Ad (2): Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden

Wie oben beschrieben, enthält das TRM Informationen nach pTNM zu 45.823 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2015. [16] Lediglich zu 12 % der Patienten fehlen Angaben zum pTNM. Damit ist diese Quelle sehr belastbar. Das TRM ist aber nicht repräsentativ für Deutschland als Ganzes. Epidemiologische Landeskrebsregister haben oft keine Angaben zu UICC Stadien oder nur Angaben zu T-Stadien und zeigen nicht diese Aktualität. Weiterhin weisen viele Landeskrebsregister hohe Anteile an unbekanntem Stadienangaben auf, sofern diese vorhanden sind (z.T. über 30 %), hohe DCO-Raten (Death Certificate Only) oder ungenügende Vollständigkeit. [16, 100-108] Die Spanne von 90 - 94,5 %, welche sich aus den Berichten der Landeskrebsregister ergeben, sind mit dem TRM vergleichbar (unter Betrachtung der jeweils letzten verfügbaren Jahresberichte). Dies wird somit als Unter- bzw. Obergrenze für diesen Parameter verwendet. Berücksichtigt wurden das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), das Krebsregister Schleswig-Holstein, das Bremer Krebsregister, das hamburgische Krebsregister, Krebsregister Baden-Württemberg und das Hessische Krebsregister. [91]

- Ad (3): Anteil an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Eine Auswertung des TRM zu molekularen Subtypen mit weniger Patienten zeigen HER2-positiv Anteile von 15 %. Die Jahresberichte von Landeskrebsregistern zeigen keine Auswertungen zum HER2-Status. Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit insgesamt 15.332 analysierten Patienten aus Deutschland hat gezeigt, dass der Anteil HER2-positiver Patienten ohne Fernmetastasen in Deutschland 12,1 % beträgt. Als Untergrenze wird somit 12,1 % gewählt und als Obergrenze 15 %. [91, 109, 110]

- Ad (4): Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von den gesamten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs (siehe Verfahren vom 1. September 2015)

Analog dem bereits eingereichten Dossier zur neoadjuvanten Behandlung vom 1. September 2015 wurde für die dortige Stadienverteilung eine Ober-/ Untergrenze mit +/- 2 % berechnet. Der HER2-positiv Anteil wurde analog Ad (3) variiert. Um die Obergrenze und Untergrenze für die maximale bzw. minimale Patientenpopulation, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommt, zu bestimmen, wurde für die Berechnung der Ober- bzw. Untergrenze, die jeweilige Unter- bzw. Obergrenze aus dem Modell für die Neoadjuvanz abgezogen (siehe auch Tabelle 3-12).

- Ad (5): Anteil an Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)

Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit insgesamt 15.332 analysierten Patienten aus Deutschland aus den Jahren 2013 und 2014 (darunter 155 Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs) zeigt, dass 52,9 % der Patienten einen positiven Nodalstatus oder einen negativem Nodalstatus mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung vorweisen. [110] Diese Studie weist deutlich weniger Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs auf, als die Datenbank des NCT Heidelbergs und ist somit weniger belastbar. Dieser Wert wird daher als Untergrenze verwendet. Mangels Alternativer belastbarer Quelle wird die Obergrenze nicht variiert.

Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenze der Pertuzumab Roche-Zielpopulation für das neue adjuvante Anwendungsgebiet wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-10 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-10: Unsicherheitsspanne der Größe der Pertuzumab Roche-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Brustkrebses			
Inzidenz	69.870 im Jahr 2014 [4]	Keine	Sowohl die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2014). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad (2) Berechnung des Anteils der Patienten mit frühem Brustkrebs			
Frühe Brustkrebsstadien (T1, 2, 3, 4M0, oder UICC I, II, III)	92,5 % [16]	90-94,5 % [91]	Das TRM weist hohe Patientenzahlen über einen sehr langen und auch aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen Landes-krebsregistern in Deutschland wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (3) Berechnung des Anteils der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs			
Anteil HER2-positiv	13,62 % [68]	12,1-15 % [109, 110]	Der Bericht vom IQTIG weist hohe Patientenzahlen über einen sehr aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus einer weiteren Auswertung des TRM mit weniger Patienten und einer Biomarker Studie mit ebenfalls weniger Patienten wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.
Ad (4) Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von den gesamten Patienten mit HER2+ frühem Brustkrebs (siehe Verfahren vom 1. September 2015)			
Anzahl Patienten	3.711	UG: 3.114 OG: 4.310	Analog dem bereits eingereichten Dossier wurden die Stadienanteile des TRM mit +/- 2 % variiert, der HER2+ Anteil, analog dem Vorgehen weiter oben mit 12,1 – 15 %. [16, 91, 98, 109, 110]
Ad (5) Berechnung des Anteils der Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)			
Anzahl mit hohem Rezidivrisiko	64,1 % [99]	UG: 52,9 % [110] OG: keine	Die Auswertung des NCT Heidelberg Datenbank wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Die Biomarker-Studie mit weniger Patienten wird genutzt um eine Untergrenze zuzubilden. Die Obergrenze wird nicht variiert.

Tabelle 3-11: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Pertuzumab Roche-Zielpopulation für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2018
Obergrenze	4.612
Punktschätzer (plausibelster Wert)	3.495
Untergrenze	1.895

Damit ergibt sich für die Population der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die im Jahr 2018 für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen, eine Ober- bzw. Untergrenze von 4.612 bzw. 1.895 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 3.495 Patienten (siehe Tabelle 3-11).

Fazit

Die Gesamtpopulation HER2-positiver früher Brustkrebs umfasst für das Jahr 2018 9.165 Patienten (Frauen und Männer; siehe Tabelle 3-12). Nach Abzug der Patienten, die nach Aktualisierung der Zahlen aus dem eingereichten Dossier von 2015 für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, und nach Eingrenzung auf den Anteil Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) beträgt die Anzahl der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen 3.495. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz eine leichte Überschätzung dar, da Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden und da die verwendete Variante der Bevölkerungsvorausberechnung auch für die nächsten Jahre von einer erhöhten Zuwanderung ausgeht. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Technischen Dokument enthalten. [91]

Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2018 – 2023

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	83.289	83.399	83.450	83.443	83.423	83.393
Brustkrebsinzidenz (ICD-10 C50) ^b	72.744	73.060	73.252	73.471	73.752	74.032
Inzidenz früher Brustkrebs ^c	67.288 (65.469- 68.743)	67.581 (65.754- 69.042)	67.759 (65.927- 69.224)	67.961 (66.124- 69.430)	68.221 (66.377- 69.696)	68.479 (66.629- 69.960)
Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ^d	9.165 (7.896- 10.311)	9.204 (7.930- 10.356)	9.229 (7.951- 10.384)	9.256 (7.975- 10.415)	9.292 (8.005- 10.454)	9.327 (8.035- 10.494)
Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen ^e	5.454 (3.586- 7.197)	5.478 (3.601- 7.228)	5.492 (3.611- 7.247)	5.508 (3.621- 7.269)	5.530 (3.635- 7.297)	5.551 (3.649- 7.324)

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen ^f	3.495 (1.895-4.612)	3.510 (1.903-4.632)	3.519 (1.908-4.644)	3.530 (1.914-4.658)	3.543 (1.921-4.676)	3.557 (1.929-4.693)
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor- negativ) die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen^g	3.495 (1.895- 4.612)	3.510 (1.903- 4.632)	3.519 (1.908- 4.644)	3.530 (1.914- 4.658)	3.543 (1.921- 4.676)	3.557 (1.929- 4.693)

a: Für die Bevölkerungszahlen bis 2015 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2015 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2016 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, bedingt durch die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [94, 95]

b: Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50-74-jährigen Frauen von 2014 wurden konstant fortgeschrieben. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und alle Altersgruppen der Männer wurden anhand einer Joinpoint Regression Analyse mit Kalenderjahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Kriterium vorhergesagt. Als Basisdatensatz dienten die Inzidenzraten der Jahre 2004 bis 2014.

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. [91]

c: Laut TRM beträgt der Anteil der Neuerkrankungen in frühen Brustkrebsstadien 92,5 % [16]

d: Für primären Brustkrebs bzw. in den relevanten Stadien wird ein Anteil von 13,62 % HER2-positiven Patienten angenommen. [68]

e: Basierend auf der Aktualisierung der Zahlen aus dem Dossier zur neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab Roche von 2015. Es wurden jeweils die Inzidenzprognose, das Jahr und die Quellen zu Stadienangaben und HER2-Status mittels der hier verwendeten Quellen aktualisiert. [91, 98]

f: Laut einer Auswertung der Datenbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) beträgt der Anteil Patienten mit einem positivem Nodalstatus oder einem negativen Nodalstatus mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung 64,1 %. [99]

g: Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.

Alle Rechenschritte wurden im Modell für jeden Zwischenschritt getrennt für Frauen und Männer durchgeführt, werden aber in dieser Tabelle bei jedem Zwischenschritt gerundet in Summe dargestellt. [91]

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

Auf Basis des oben beschriebenen Inzidenzmodells lässt sich die Entwicklung der Population, die in Deutschland für die adjuvante Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Pertuzumab Roche über die nächsten Jahre in Frage kommt, wie folgt schätzen (Tabelle 3-13):

Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Pertuzumab Roche-Population für die Jahre 2018 – 2023 für die neu zu bewertende adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).

2018	2019	2020	2021	2022	2023
3.495 (1.895-4.612)	3.510 (1.903-4.632)	3.519 (1.908-4.644)	3.530 (1.914- 4.658)	3.543 (1.921-4.676)	3.557 (1.929- 4.693)
Angegeben sind der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze (in Klammern) der Zielpopulation. Quelle: Tabelle 3-12					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie	3.495 (1.895-4.612)	3.015 (1.635-3.979)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Da nur die GKV-Versicherten bei der Bestimmung der Zielpopulation zu berücksichtigen sind, müssen die PKV-Versicherten von der oben ermittelten Patientenpopulation abgezogen werden. Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2016 dividiert durch die Bevölkerungsvorausberechnung für 2016 ergibt einen Anteil von 86,3 % (= 71.404.631/ 82.753.000). [94, 111]

Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2016 angenommen.

Der plausibelste Wert zur Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2018 für die neue adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, beträgt somit 3.015 Patienten (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, Prognose für 2018

		Anzahl Patienten
A	Brustkrebsinzidenz	72.744
B	Davon Patienten mit frühem Brustkrebs: 92,5 %	67.288
C	Davon HER2-positiv: B* 13,62 %	9.165
D	Abzug Anteil aus Neoadjuvanz: C-3.711 Patienten	5.454
E	Davon Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): D*64,1 %	3.495
F	Davon GKV-Patienten: E*86,3 %	3.015
	Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die für eine adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen	3.015
*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Quelle: Tabelle 3-12		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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 Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich	3.015

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 epidemiologischen Modells wurden 3.015 GKV-versicherte, erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ermittelt, die für eine adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Jahr 2018 in Frage kommen (siehe Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-15).

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Bandbreite (1.635-3.979) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

Für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) zeigen die Daten der APHINITY Studie, dass keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens existieren. Nach dem Beurteilungssystem der ESMO entspricht der klinische Nutzen durch die neue Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie der höchsten Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) Kategorie A. Nach der Auffassung von Roche übersetzt sich das für die 3.015 GKV-Patienten in der Zielpopulation im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet in einen beträchtlichen Zusatznutzen nach der Terminologie der Verfahrensordnung für die frühe Nutzenbewertung.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern, Leitlinien sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DKG, RKI, IQWiG, G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), GEKID, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels manueller Suche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen. Einige dieser Register wurden auch angeschrieben.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Brustkrebsinzidenz liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2013) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. [5]

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2014 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, bedingt durch die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [94, 95]

Angaben zum Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs und zum Anteil davon mit HER2-positivem Brustkrebs wurden sowohl aus Publikationen, als auch den epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland und dem Tumorregister München entnommen. [91]

Patientenzahlen zur neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab Roche wurden basierend auf dem eingereichten Dossier vom 1. September 2015 aktualisiert. [98]

Der Anteil der Patienten mit hohem Rezidivrisiko wurde einer Datenbank des NCT Heidelberg und einer von Roche durchgeführten Biomarkerstudie entnommen. [99, 110]

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der erwachsenen, in der GKV-versicherten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ermittelt, die für eine adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Frage kommen. [91]

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen. [111]

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Harbeck, N., Kiechle, M., Paepke, S., Schmalfeldt, B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Pfeifer, B., Preiá, J., Unger, C., editors.: Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie. Elsevier, Urban & Fischer. 2006.

2. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0 - Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 12.2017. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.

3. Fentiman, I. S., Fourquet, A., Hortobagyi, G. N. Male breast cancer. Lancet 2006; 367(9510): 595-604.

4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Auflage 2017 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=283F1A769F1592E3ACE4D65675F87B5F.2_cid290?_blob=publicationFile [Zugriff: 28.12.2017]. 2017.

5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 20.03.2017]. 2017.

6. Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Sastre-Garau, X., Bussalotti, G., Tavassoli, F. A. Breast Carcinoma. In: Tavassoli, F. A., Devilee, P., editors.: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours, Band 4. 2003: 13-14.

7. Tumorzentrum München (TZM), Rühl, I. M., Artmann, I. A., Baumgärtner, A. K., Ditsch, M. et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms S 54-83. In: TZM, Janni, W., editors.: Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag. 2009.

8. van der Groep, P., van der Wall, E., van Diest, P. J. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr) 2011; 34(2): 71-88.

9. Iwamitsu, Y., Shimoda, K., Abe, H., Tani, T., Okawa, M. et al. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics* 2005; 46(1): 19-24.
10. Maxwell, J. R., Bugbee, M. E., Wellisch, D., Shalmon, A., Sayre, J. et al. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. *Breast J* 2000; 6(1): 53-61.
11. McDaniel, J. S., Musselman, D. L., Porter, M. R., Reed, D. A., Nemeroff, C. B. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(2): 89-99.
12. Golden-Kreutz, D. M., Andersen, B. L. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. *Psychooncology* 2004; 13(3): 211-20.
13. Possinger, K., Schmid, P., Schmoll, H. J., Höffken, K., Kreienberg, J. et al. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll, H. J., Höffken, K., Possinger, K., editors.: *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. Springer. Berlin Heidelberg. 2006: 469-485.
14. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(4): 290-303.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.
16. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival. Stand: 23.08.2017. 2017.
17. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

18. Elston, C. W., Ellis, I. O. 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; 19(5): 403-10.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352(9132): 930-42.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-717.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-44.
22. Burstein, H. J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1652-4.
23. Nanda, R. "Targeting" triple-negative breast cancer: the lessons learned from BRCA1-associated breast cancers. *Semin Oncol* 2011; 38(2): 254-62.
24. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
25. Sørlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; 98(19): 10869-10874.
26. Curigliano, G., Burstein, H. J., E, P. W., Gnant, M., Dubsy, P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1700-1712.
27. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., Hagerty, K. L., Allred, D. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 18-43.

28. Holbro, T., Beerli, R. R., Maurer, F., Koziczak, M., Barbas, C. F., 3rd et al. 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; 100(15): 8933-8.
29. Padhy, L. C., Shih, C., Cowing, D., Finkelstein, R., Weinberg, R. A. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell* 1982; 28(4): 865-71.
30. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-82.
31. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9(7): 463-475.
32. Kim, H. H., Sierke, S. L., Koland, J. G. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(40): 24747-24755.
33. Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., Hynes, N. E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19(13): 3159-67.
34. Rowinsky, E. K. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu Rev Med* 2004; 55(1): 433-457.
35. Soltoff, S. P., Carraway, K. L., Prigent, S. A., Gullick, W. G., Cantley, L. C. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14(6): 3550-3558.
36. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(2): 127-137.
37. Sørli, T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004; 40(18): 2667-75.
38. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(20): 3271-3277.

39. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *The New England journal of medicine* 2001; 344(11): 783-792.
40. Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L. 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. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(19): 4265-4274.
41. Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V. et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6): CD006242.
42. Ghersi, D., Willson, M. L., Chan, M. M., Simes, J., Donoghue, E. et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6): CD003366.
43. Yu, Q., Zhu, Z., Liu, Y., Zhang, J., Li, K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127404.
44. Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783-91.
45. Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(2): 109-119.
46. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724-34.
47. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.
48. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2014; 15(6): 640-7.

49. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. 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* 2012; 13(1): 25-32.
50. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Tseng, L. M., Liu, M. C. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791-800.
51. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1659-1672.
52. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9897): 1021-8.
53. Gianni, L., Dafni, U., Gelber, R. D., Azambuja, E., Muehlbauer, S. 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. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 236-44.
54. Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389(10075): 1195-1205.
55. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(16): 1673-1684.
56. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Davidson, N. E. 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. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3366-73.
57. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast

cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32(33): 3744-52.

58. Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5685-92.

59. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(14): 1273-1283.

60. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Giermek, J., Martin, M. et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research* 2016; 76(4 Supplement): S5-04.

61. Dahabreh, I. J., Linardou, H., Siannis, F., Fountzilas, G., Murray, S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13(6): 620-30.

62. Madarnas, Y., Trudeau, M., Franek, J. A., McCready, D., Pritchard, K. I. et al. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(6): 539-57.

63. Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., Lu, J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6(6): e21030.

64. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: Cd006243.

65. O'Sullivan, C. C., Bradbury, I., Campbell, C., Spielmann, M., Perez, E. A. et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *J Clin Oncol* 2015; 33(24): 2600-8.

66. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer:

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med 2014; 138(2): 241-56.

67. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2018 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

68. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsreport 2016 [online]. URL: https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG_Qualitaetsreport-2016.pdf [Zugriff: 14.12.2017]. 2017.

69. Keegan, T. H., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W., Clarke, C. A. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Res 2012; 14(2): R55.

70. Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res. 2009; 11(3): R31.

71. Ross, J. S., Slodkowska, E. A., Symmans, W. F., Puztai, L., Ravdin, P. M. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist 2009; 14(4): 320-68.

72. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26(suppl 5): v8-v30.

73. Gonzalez-Angulo, A. M., Litton, J. K., Broglio, K. R., Meric-Bernstam, F., Rakhit, R. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol 2009; 27(34): 5700-6.

74. Rodrigues, M. J., Peron, J., Frenel, J. S., Vano, Y. A., Wassermann, J. et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Ann Oncol* 2013; 24(4): 916-24.
75. van Ramshorst, M. S., van der Heiden-van der Loo, M., Dackus, G. M., Linn, S. C., Sonke, G. S. The effect of trastuzumab-based chemotherapy in small node-negative HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(2): 361-71.
76. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_ammog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Zugriff: 21.04.2018]. 2010.
77. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206-23.
78. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-67.
79. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1341-1352.
80. Ferguson, T., Wilcken, N., Vagg, R., Ghersi, D., Nowak, A. K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4): CD004421.
81. Möbus, V., Hell, S., Schmidt, M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77(10): 1079-1087.
82. Viani, G. A., Afonso, S. L., Stefano, E. J., De Fendi, L. I., Soares, F. V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
83. Roche. Final CSR BCIRG 006 – 10 Year analysis. Roche data on file. 2015.

84. Hynes, N. E., Stern, D. F. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1198(2-3): 165-184.

85. Ménard, S., Tagliabue, E., Campiglio, M., Pupa, S. M. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J. Cell. Physio.* 2000; 182(2): 150-162.

86. Nahta, R., Esteva, F. J. HER-2-Targeted Therapy: Lessons Learned and Future Directions. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(14): 5078-5084.

87. Swain, S., Kim, S., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V. et al. ESMO 2014: Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC); Abstract 350O_PR, ESMO 2014 *Annals of Oncology* 2014; 25 (suppl. 5): v1–v41.

88. Roche. Perjeta®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 07.06.2018]. 2018.

89. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122-131.

90. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie APHINITY. 2017.

91. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Pertuzumab. 2018.

92. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 11.2017. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 19.12.2017]. 2017.

93. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. [online]. Stand: 11.2017. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 28.12.2017]. 2017.

94. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. Stand: 27.03.2017. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.html [Zugriff: 09.10.2017]. 2017.
95. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung 2003-2014. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990 und Grundlage Zensus 2011) [online]. Stand: 10.2016. URL: <http://www.gbe-bund.de> [Zugriff: 21.03.2017]. 2016.
96. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. Stand: 11.2017. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 28.12.2017]. 2017.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation) [online]. Stand: 04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf [Zugriff: 20.04.2018]. 2017.
98. Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses [online]. Stand: 18.08.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-940/2015-08-18_Modul3A_Pertuzumab.pdf [Zugriff: 08.11.2017]. 2015.
99. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Datenbank des NCT Heidelberg - Abschlussbericht zu Projekt High RiskHER2 eBC HD. 2017.
100. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters [online]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf> [Zugriff: 20.12.2017]. 2017.
101. Epidemiologisches Krebsregisters Niedersachsen (EKN). Krebs in Niedersachsen 2014 [online]. Stand: 06.2017. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2014/EKN%20JB2014_Gesamtbericht.pdf [Zugriff: 20.12.2017]. 2017.

102. Gemeinsames Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, B., Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen,., Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht - [online]. Stand: 09.2015 [Zugriff: 20.12.2017]. 2015.

103. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebspidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011 [online]. URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf [Zugriff: 20.12.2017]. 2014.

104. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2015. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011 [online]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf [Zugriff: 20.12.2017]. 2015.

105. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2016 für das Diagnosejahr 2013 [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/Krebsregisterbericht_2016.pdf [Zugriff: 20.12.2017]. 2016.

106. Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz (BGV), Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010–2012. Hamburgisches Krebsregister. Stand: 20.12.2017. 2015.

107. Epidemiologisches Krebsregister (EKR) Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg. Kurzbericht für die Jahre 2012/2013 [online]. Stand: 03.2017. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf [Zugriff: 20.12.2017]. 2017.

108. Landeskrebsregister NRW gGmbH. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Jahresbericht 2016 [online]. Stand: 03.2017. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR_Jahresbericht_2016.pdf [Zugriff: 20.12.2017]. 2017.

109. Schrodi, S., Eckel, R., Schubert-Fritschle, G., Engel, J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen [online]. Stand: 02.2016. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf. 2016.

110. Rüschoff, J., Lebeau, A., Kreipe, H., Sinn, P., Gerharz, C. D. et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2017; 30(2): 217-226.

111. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt [online]. Stand: 03.2017. URL:

http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf [Zugriff: 04.07.2017]. 2017.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)			
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)			
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>				
Pertuzumab Roche	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>				
Pertuzumab Roche	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>				
Pertuzumab Roche	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Pertuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1	
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1	
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Pertuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1	
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Pertuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1	
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1	
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)			
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)			
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	6	1
Carboplatin	In Zyklen	6	6	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)			
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	3-4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1	
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1	
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1	
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1	
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1	
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1	
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen	17	1
Docetaxel		In Zyklen	6	1	
Carboplatin		In Zyklen	6	1	
Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation 3 Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Behandlung mit allen Medikamenten erfolgt jeweils an Tag 1. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.					
¹ Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab Roche ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) indiziert. [1] Die mit der neuen Zulassung umfasste Zielpopulation wird nicht weiter unterteilt, da es keine Unterschiede hinsichtlich des Zusatznutzens gibt.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Nutzendossier ausschließlich klinische Evidenz einer Kombinationstherapie bestehend aus Pertuzumab Roche und Herceptin® (Trastuzumab Roche) herangezogen. Für eine Kombinationstherapie bestehend aus Pertuzumab Roche und biosimilaren Antikörpern von Trastuzumab liegt keine Evidenz in Form klinischer Studien vor, sodass keine Aussagen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit getroffen werden können. [2-4] Aus diesem Grund wird im Folgenden nicht weiter auf die biosimilaren Antikörper von Trastuzumab eingegangen.

Außerdem verfügen die biosimilaren Antikörper von Trastuzumab nur über einen geringen Marktanteil und dürfen nicht automatisch substituiert werden, weshalb auch in diesem Zusammenhang von einer nachrangigen Bedeutung im Versorgungsalltag ausgegangen wird (Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V; § 4 Absatz 1).

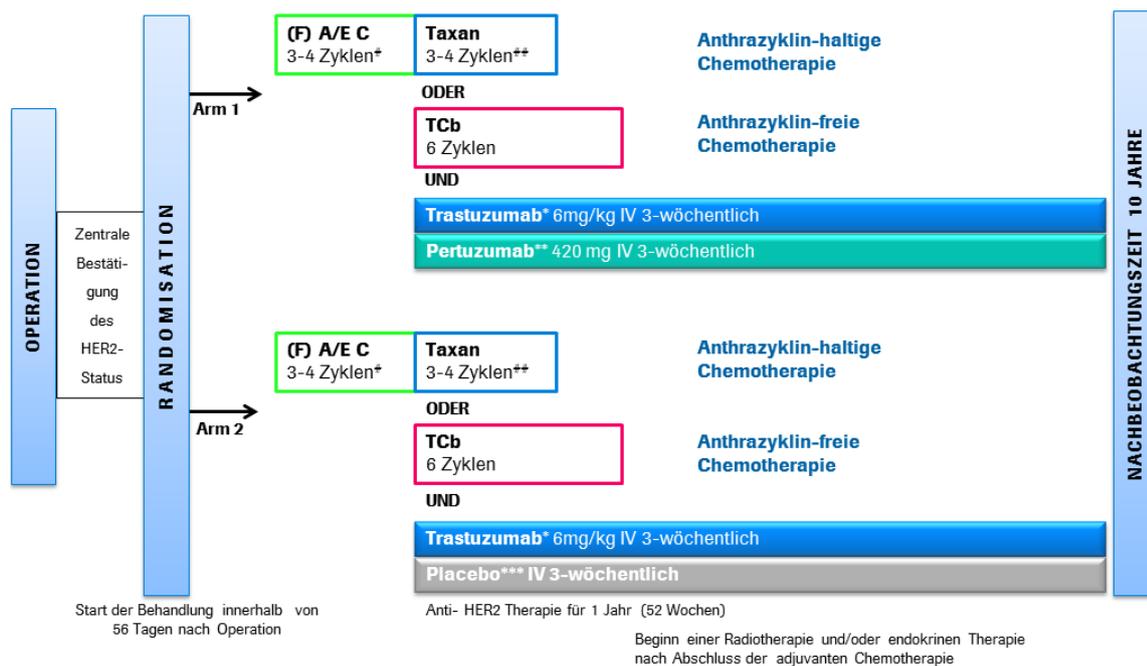
Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-17 für Pertuzumab Roche entsprechen den Empfehlungen in der Fachinformation von Perjeta®. [1] Gemäß der Fachinformation ist Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) indiziert (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Pertuzumab Roche sollte über die Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr in Kombination mit Trastuzumab Roche als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium verabreicht werden. Die Behandlung sollte eine Standard-Anthracyclin-basierte und/ oder eine Taxan-basierte Chemotherapie beinhalten. Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche sollten am Tag 1 der Taxan-haltigen Therapie beginnen und sollten weitergeführt werden, selbst wenn die Chemotherapie abgebrochen wird. [1]

In der Fachinformation zu Pertuzumab Roche wird kein bestimmtes Chemotherapieregime spezifiziert. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation werden die in der zulassungsrelevanten Studie APHINITY (siehe auch Abb. 3-5) angewandten und dem aktuellen Therapiestandard entsprechenden Chemotherapieregime beschrieben. [1] Die in Tabelle 3-17 berücksichtigten Chemotherapieregime decken sich mit den in relevanten Leitlinien für die adjuvante

Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs empfohlenen Schemata und Dosierungen. Aus diesem Grund werden für die Kostenberechnung im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche die Kosten dieser Therapieschemata mit Pertuzumab Roche berücksichtigt.

Eine Taxan-basierte Chemotherapie ist heute Therapiestandard für die Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs. So umfassen die spezifischen Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs Taxan-haltige Chemotherapieregime in Form von Anthrazyklin-Taxan-Sequenzen oder der Kombination von Taxan mit Carboplatin. [5-8] Anthrazyklin-haltige Regime wie FEC, FAC oder CEF ohne ein Taxan sowie das Kombinationsschema aus Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC oder DAC) wurden daher nicht berücksichtigt. Ebenso wurden die Kombination von Anti-HER2-Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid oder einer Monochemotherapie mit wöchentlich verabreichtem Paclitaxel nicht berücksichtigt, da sie bisher nur von Daten aus nicht vergleichenden Phase-II-Studien unterstützt werden, jedoch nicht in Leitlinien abgebildet sind. [9, 10]



* Initialdosis von Trastuzumab in Zyklus 1: 8 mg/kg, ** Initialdosis von Pertuzumab in Zyklus 1: 840 mg, *** Personal im Studienzentrum, Patienten, Study Management Teams, Sponsor bezüglich Therapiezuordnung verblindet, IV intravenös; F Fluorouracil, A Doxorubicin, E Epirubicin; C Cyclophosphamid; TCb Docetaxel und Carboplatin
4 Zyklen AC/EC, 3-4 Zyklen FAC/FEC; ## 3-4 Zyklen Docetaxel oder 12 x wöchentliche Gabe von Paclitaxel

Abbildung 3-5: Behandlungsschemata in der Zulassungsstudie APHINITY für Pertuzumab Roche in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs [11]

In allen Behandlungsschemata wird Pertuzumab Roche mit Trastuzumab Roche kombiniert. Pertuzumab Roche wird in den dargestellten Schemata adjuvant über einen Zeitraum von 52 Kalenderwochen verabreicht. Daraus ergibt sich eine jährliche Gesamtbehandlungsdauer für die Kombination von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche von insgesamt 17 vollen Zyklen.

Anthrazyklin-haltige Chemotherapieregime werden sequentiell verabreicht. So sieht es auch das Studienprotokoll der APHINITY Studie vor. Die Taxan-Therapie in Kombination mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche wird nach vollständiger Gabe der Anthrazyklin-Therapie begonnen. Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche werden dann über die Taxan-Therapie hinaus für insgesamt 1 Jahr verabreicht, weshalb die Berechnung der Jahrestherapiekosten ab Beginn der Taxantherapie erfolgt. [11]

Das Anthrazyklin-freie Chemotherapieregime sieht eine Gabe von Carboplatin und Docetaxel über sechs Zyklen in Kombination mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche vor. Die Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wird über die Chemotherapie hinaus für insgesamt bis zu 1 Jahr verabreicht. [11]

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im neuen Anwendungsgebiet des adjuvanten HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ist ein Therapieschema bestehend aus Trastuzumab Roche, einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin), d.h. ein Anthrazyklin-haltiges oder ein Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Gemäß Fachinformation wird für Trastuzumab Roche eine dreiwöchentliche bzw. wöchentliche Anwendung empfohlen. [12] Analog zum zu bewertenden Arzneimittel werden die maximal anfallenden Kosten einer Therapie mit Trastuzumab Roche über 52 Wochen (17 volle dreiwöchentliche Zyklen inklusive Initialdosierung) dargestellt. Die Darstellung der Kosten beinhaltet eine Kombination mit einer Anthrazyklin-haltigen oder Anthrazyklin-freien Chemotherapie gemäß der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. [13, 14]

Laut Fachinformation ist Trastuzumab Roche „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: [...] nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel [oder] in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin“. [12] Dabei beträgt die empfohlene Therapiedauer mit Trastuzumab Roche ein Jahr (17 volle dreiwöchentliche Zyklen). Zur begleitenden adjuvanten Chemotherapie werden keine weiteren Angaben gemacht, es wird auf den Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. In Abschnitt 5.1 werden die Zulassungsstudien von Trastuzumab Roche in der Adjuvanz beschrieben, in denen die gebräuchlichen Therapieschemata aus Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel bzw. Docetaxel sowie die Therapie mit Docetaxel und Carboplatin aufgeführt sind.

Zur Anwendung und Dauer des FEC- und FAC-Schemas sind in der Trastuzumab Roche Fachinformation keine Angaben spezifiziert. Entsprechend werden aus Gründen der Vergleichbarkeit die gleichen Schemata zugrunde gelegt, welche im Vergleichsarm der APHINITY Studie zum Einsatz kommen und dem aktuellen Therapiestandard entsprechen. [5, 11]

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren und der in Abschnitt 3.1. beschriebenen Kriterien in der Verfahrensordnung stellt die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche, als Teil eines Behandlungsschemas mit einer Anthrazyklin-haltigen und/oder Taxan-haltigen Standardchemotherapie wie oben beschrieben, die zweckmäßige Vergleichstherapie für die zu bewertende adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs dar.

Diese Therapie wird auch vom G-BA als ZVT angesehen. [13-15] Aus diesem Grund werden diese Therapieschemata bei der Berechnung der Kosten einer Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	In Zyklen	
Pertuzumab Roche			
Trastuzumab Roche			
Docetaxel			
5-Fluorouracil (F)			
Epirubicin (E)			
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	In Zyklen	
Pertuzumab Roche			
Trastuzumab Roche			
Docetaxel			
5-Fluorouracil (F)			
Doxorubicin (A)			
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Docetaxel		In Zyklen	3-4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Docetaxel		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
Epirubicin (E)		In Zyklen	4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		In Zyklen	17
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Docetaxel		In Zyklen	6
Carboplatin	In Zyklen	6	
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Docetaxel		In Zyklen	3-4
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Docetaxel		In Zyklen	3-4
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche		In Zyklen	17
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	17 3-4 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	17 3-4 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1 w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	17 12 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1 w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	17 12 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen 17
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen 4	
Doxorubicin (A)		In Zyklen 4	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen 4	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Trastuzumab Roche	In Zyklen 17
Docetaxel		In Zyklen 6	
Carboplatin		In Zyklen 6	
Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über 3-4 Zyklen oder dem AC-/ EC- Schema über 4 Zyklen. Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation 3 Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.			
¹ Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend.			

Die Anzahl der Behandlungstage wird auf der Basis der jeweiligen Fachinformation sowie nach den Angaben in verschiedenen Leitlinien (S3-Leitlinie, Empfehlungen der AGO und Leitlinien der NCCN) ermittelt. [1, 5, 7, 8, 12, 16-22] Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Behandlungszyklus. Folglich entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungszyklen (siehe Tabelle 3-18).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Zu bewertendes Arzneimittel					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Pertuzumab Roche		17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel		3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Epirubicin (E)		3-4		158 - 211 mg	474 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Pertuzumab Roche		17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel		3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Doxorubicin (A)		3-4		88 mg	264 - 352 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Pertuzumab Roche		17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)		12		141 mg	1.692 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Epirubicin (E)		3-4		158 - 211 mg	474 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Pertuzumab Roche		17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)		12		141 mg	1.692 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Doxorubicin (A)		3-4		88 mg	264 - 352 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)				
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)								
Pertuzumab Roche						17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche						17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel						3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
Doxorubicin (A)						4		106 mg	424 mg
Cyclophosphamid (C)	4			877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)								
Pertuzumab Roche						17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche						17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel						3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
Epirubicin (E)						4		158 - 211 mg	632 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)	4			877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)				
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)								
Pertuzumab Roche						17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche						17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)						12		141 mg	1.692 mg
Doxorubicin (A)						4		106 mg	424 mg
Cyclophosphamid (C)	4			877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)								
Pertuzumab Roche						17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche						17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)						12		141 mg	1.692 mg
Epirubicin (E)						4		158 - 211 mg	632 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)	4			877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)				
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)								
Pertuzumab Roche						17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche						17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q3w)						4		307 - 395 mg	1228 - 1.580 mg
Doxorubicin (A)						4		106 mg	424 mg
Cyclophosphamid (C)	4			877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)								
Pertuzumab Roche						17	840 mg	420 mg	7.560 mg
Trastuzumab Roche						17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel						6		132 mg	792 mg
Carboplatin	6			649 mg	3.894 mg				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel		3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Epirubicin (E)		3-4		158 - 211 mg	474 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel		3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Doxorubicin (A)		3-4		88 mg	264 - 352 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)		12		141 mg	1.692 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Epirubicin (E)		3-4		158 - 211 mg	474 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)		12		141 mg	1.692 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg
Doxorubicin (A)		3-4		88 mg	264 - 352 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		877 - 1.053 mg	2.631 - 4.212 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Trastuzumab Roche		3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
Docetaxel		4		106 mg	424 mg
Doxorubicin (A)		4		877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Trastuzumab Roche		3-4		132 - 176 mg	484 - 660 mg
Docetaxel		4		158 - 211 mg	632 - 844 mg
Epirubicin (E)		4		877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg
Cyclophosphamid (C)					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)		12		141 mg	1.692 mg
Doxorubicin (A)		4		106 mg	424 mg
Cyclophosphamid (C)		4		877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q1w)		12		141 mg	1.692 mg
Epirubicin (E)		4		158 - 211 mg	632 - 844 mg
Cyclophosphamid (C)		4		877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ²		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Paclitaxel (q3w)		4		307 - 395 mg	1228 - 1.580 mg
Doxorubicin (A)		4		106 mg	424 mg
Cyclophosphamid (C)		4		877 - 1.053 mg	3.508 - 4.212 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)				
Trastuzumab Roche		17	548 mg	411 mg	7.124 mg
Docetaxel		6		132 mg	792 mg
Carboplatin		6		660 mg	3.960 mg

Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation 3 Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.

¹Begründung zur ZVT:
Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema mit: Trastuzumab, einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin.

²Die Verbrauchsmengen je Zyklus in mg sind auf ganze Zahlen aufgerundet.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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).

Begründung der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße

Für Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, EC, AC, FEC, FAC und Carboplatin liegen laut dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) Defined Daily Doses (DDD) vor (z.B.: Pertuzumab Roche: 20 mg parenteral; Trastuzumab Roche: 20 mg parenteral; Docetaxel: 6,43 mg parenteral). [23] Dennoch ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD nach Definition eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt. [24]

Laut WiDO ist „die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose, PDD) eines Arzneimittels [...]. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden“. [24]

Aus diesem Grund hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, EC, AC, FEC, FAC und Carboplatin keine DDDs 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.“ [25]

Bei Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, EC, AC, FEC, FAC und Carboplatin handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen. Sie werden nicht täglich, sondern in Zyklen gegeben. Im vorliegenden Dossier werden daher die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung je Zyklus für Pertuzumab Roche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für Trastuzumab Roche und Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche für Docetaxel, Paclitaxel, EC, AC, FEC und FAC verwendet. Für Carboplatin wird die Dosierung nach AUC (Area under the curve) mit einem angestrebten AUC-Zielwert von 6 verwendet. [1, 12, 16-22]

Berechnungen der Angaben des Durchschnittspatienten:

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

Zur Definition des „Durchschnittspatienten“ wird auf die Daten zur „Durchschnittspatientin“ des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen, da Brustkrebs bei Männern sehr selten auftritt. Für die Durchschnittspatientin im vorliegenden Anwendungsgebiet werden eine Körpergröße von 165 cm und ein Körpergewicht von 68,4 kg festgelegt. Diese Werte entsprechen laut Mikrozensus der durchschnittlichen Bundesbürgerin (> 18 Jahre). [26] Die Körperoberfläche (KOF [m²]) wird mit der Formel von Dubois & Dubois berechnet und ergibt eine KOF von 1,75364235572303 m². [27] Dieser ungerundete Wert wird für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.

- $KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$ (G = Gewicht, H = Körpergröße)
- $KOF = 1,75364235572303 \text{ m}^2$

Begründung der mg-genauen Abrechnung:

Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird angenommen, dass mg-genau abgerechnet wird und Restmedikamente nicht verworfen werden. Inwiefern das für die einzelnen Arzneimittel zutreffend und begründet ist, wird im Folgenden beschrieben.

Für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab Roche sind Überlegungen hinsichtlich eines Verwurfs nicht notwendig. Bei Pertuzumab Roche handelt es sich um eine fixe Dosis von 420 mg, die in jedem Zyklus verabreicht wird (840 mg Initialdosis), sodass es nicht zum Verwurf kommen kann.

Für Trastuzumab Roche und Docetaxel sowie für FEC oder EC bzw. FAC oder AC, Paclitaxel und Carboplatin sind Annahmen zum Verwurf notwendig:

Verwurf ist gemäß der 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. Oktober 2009 (Anlage 3, gültig ab 1. Oktober 2015) nach folgenden Kriterien abrechenbar: „Verwurf ist eine nicht mehr weiterverarbeitungsfähige Teilmenge. Nicht mehr weiterverarbeitungsfähig sind Anbrüche, deren Haltbarkeit überschritten ist oder die aus rechtlichen Gründen nicht in einer anderen Rezeptur verarbeitet werden dürfen. Nicht angebrochene abgeteilte Packungseinheiten sind kein unvermeidbarer Verwurf“. [28] Bei der Beurteilung der Haltbarkeit des Anbruchs des weiterverarbeitungsfähigen Fertigarzneimittels sind darüber hinaus die Angaben in der Fachinformation zu berücksichtigen. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird unterstellt, dass Restmedikamente nicht verworfen werden, sondern dass mg-genau abgerechnet wird.

Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, FEC oder EC bzw. FAC oder AC und Carboplatin sind für mehr als ein Anwendungsgebiet zugelassen und werden regelmäßig verordnet. Dies ermöglicht eine Weiterverwendung derselben Packung für andere Patienten, solange die medikamentenspezifische Haltbarkeit laut Fachinformation beachtet wird. Folglich wird es bei der Zubereitung der Medikation für einen Zyklus im Praxisalltag in der zubereitenden Apotheke nur selten zum Verwurf des Restmedikamentes kommen. Ein Verwurf kann nicht

gänzlich ausgeschlossen werden, valide Daten über die Größenordnung existieren jedoch nicht. Für die Kostenkalkulationen wird daher kein Verwurf angenommen. Dies kann zu einer Unterschätzung der Kosten für die GKV führen. Da die Menge an tatsächlichem Verwurf jedoch nicht zu beziffern ist, wird von einer mg-genauen Abrechnung als bestmöglicher Näherung ausgegangen. Es wird für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT analog vorgegangen.

Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurden die Dosierungen in mg pro Behandlungszyklus der Fachinformation von Pertuzumab Roche entnommen. [1]

Pertuzumab Roche:

Pertuzumab Roche wird nicht in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche gegeben. Die Initialdosis beträgt 840 mg und die Erhaltungsdosis ab dem zweiten Zyklus 420 mg, einmal alle drei Wochen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. [1]

- Therapieschema APHINITY Studie (Pertuzumab Roche-Arm): Das Behandlungsschema von Pertuzumab Roche teilt sich in eine anfängliche Initialdosis und eine darauf folgende Erhaltungstherapie auf. In diesem Rahmen wird die Erhaltungstherapie bis zur Vervollständigung eines Behandlungsjahres verabreicht. [1, 11] Somit fallen bei einer dreiwöchentlichen Verabreichung eine Initialgabe sowie 16 Erhaltungsgaben an. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt daher 7.560 mg und damit exakt 18 Packungen.

Trastuzumab Roche:

Trastuzumab Roche wird laut Fachinformation in einer Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen verabreicht. Dosisanpassungen von Trastuzumab Roche werden nicht empfohlen. [12]

Bei einem durchschnittlichen Patienten von 68,4 kg beläuft sich somit die Initialdosis auf 548 mg und die Erhaltungsdosis auf 411 mg. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

- Therapieschema APHINITY Studie: Trastuzumab Roche teilt sich in eine anfängliche Initialdosis und eine darauf folgende Erhaltungstherapie auf. In diesem Rahmen wird die Erhaltungstherapie bis zur Vervollständigung eines Behandlungsjahres verabreicht. [11, 12] Somit fallen bei einer dreiwöchentlichen Verabreichung eine Initialdosis und 16 Erhaltungsgaben an. Dies führt zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.124 mg.

Docetaxel:

Der chemotherapeutische Kombinationspartner Docetaxel wird entweder in einer Dosis von 75 mg/m² oder 100 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. [1, 12] Gemäß Studienprotokoll konnte die Dosis von Docetaxel von 75 mg/m² auf 100 mg/m² gesteigert werden, wenn die Initialdosis gut vertragen wurde. [11] Wenn Docetaxel in Kombination mit Carboplatin, Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche angewendet wird, beträgt die Dosis 75 mg/m². [1] (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

Für den Jahresdurchschnittsverbrauch kommen daher verschiedene Dosen in Frage:

- Eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF (à 132 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet) und drei Erhaltungsgaben mit der gleichen Dosierung. [1, 11] Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,75 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 528 mg.
- Eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF (à 132 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet) und zwei bis drei Erhaltungsgaben von 100 mg/m² KOF (à 176 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet). [1, 11] Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,75 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 484 - 660 mg.
- Eine Initialdosis von 100 mg/m² KOF (à 176 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet) und zwei bis drei Erhaltungsgaben von ebenfalls 100 mg/m² KOF. [1, 11] Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,75 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 528 mg - 704 mg.

Für den Jahresdurchschnittsverbrauch im Falle einer Anthrazyklin-freien Chemotherapie kommen folgende Dosen in Frage:

- Eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF (à 132 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet) und fünf Erhaltungsgaben von ebenfalls 75 mg/m² KOF. [1, 11] Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,75 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 792 mg.

FEC (5-Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid):

Laut Fachinformation Pertuzumab Roche und dem Therapieschema der APHINITY Studie werden 5-Fluorouracil (500 - 600 mg/m²), Epirubicin (90 - 120 mg/m²), und Cyclophosphamid (500 - 600 mg/m²) für drei bis vier Zyklen alle drei Wochen verabreicht. [1, 11] Unter obigen Voraussetzungen (Therapiedauer laut Fachinformation, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden folgende Mengen benötigt: 2.631 - 4.212 mg 5-Fluoruracil, 474 - 844 mg Epirubicin und 2.631 - 4.212 mg Cyclophosphamid. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid):

Für 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid entspricht die Dosierung der des FEC-Behandlungsschemas. Doxorubicin wird gemäß Studienprotokoll in einer Dosis von 50 mg/m² KOF i.v. alle drei bis vier Wochen verabreicht. [11] Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Therapieschemata wird hier von der dreiwöchentlichen Dosierung ausgegangen. Unter obigen Voraussetzungen (Therapiedauer laut Fachinformation, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden folgende Mengen benötigt: 2.631 - 4.212 mg 5-Fluorouracil, 264 - 352 mg Doxorubicin und 2.631 - 4.212 mg Cyclophosphamid. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

Paclitaxel:

Bei Verwendung von Paclitaxel in Kombination mit Pertuzumab Roche wird eine Dosis von 80 mg/m² KOF innerhalb eines Anthrazyklin-basierten Chemotherapieschemas wöchentlich über zwölf Wochen empfohlen. [1] Somit ergeben sich 141 mg pro Zyklus. Unter obigen Voraussetzungen (Therapiedauer, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden 1.692 mg Paclitaxel benötigt. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

Darüber hinaus wird eine dreiwöchentliche Dosis von 175 mg/m² KOF über vier Behandlungszyklen im Anschluss an die Therapie mit AC empfohlen. [17] Gemäß der S3 Leitlinie gehört eine Dosis mit 225 mg/m² ebenfalls zum Therapiestandard bei einer Behandlung mit Paclitaxel. [5] Somit ergeben sich folgende Mengen für eine dreiwöchentliche Behandlung über vier Zyklen: 1.228 - 1.580 mg Paclitaxel. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid):

Innerhalb dieses Therapieschemas ist die Gabe von Doxorubicin mit 60 mg/m² vorgesehen. Die Gabe von Cyclophosphamid ist wie im FAC-Schema mit 500 - 600 mg/m² vorgesehen. Insgesamt werden vier Zyklen AC alle drei Wochen verabreicht. [11] Unter obigen Voraussetzungen (Therapiedauer laut Fachinformation, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden folgende Mengen benötigt: 424 mg Doxorubicin und 3.508 - 4.212 mg Cyclophosphamid. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

EC (Epirubicin, Cyclophosphamid):

Die Gaben von Epirubicin und Cyclophosphamid sind wie im FEC Schema vorgesehen (Epirubicin: 90 - 120 mg/m²; Cyclophosphamid: 500 - 600 mg/m²). Insgesamt werden vier Zyklen EC alle drei Wochen verabreicht. [11] Unter den obigen Voraussetzungen (Therapiedauer laut Fachinformation, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden folgende Mengen benötigt: 632 - 844 mg Epirubicin und 3.508 - 4.212 mg Cyclophosphamid.

(Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

Carboplatin:

Im Anthrazyklin-freien Therapieschema wird eine Dosis von Carboplatin in mg anhand der Calvert-Formel, unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) mit einem angestrebten AUC-Zielwert von 6, verwendet.

- $\text{Dosis (mg)} = \text{angestrebter AUC-Wert (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$ [16]

Die GFR-Rate ist individuell sehr unterschiedlich. Durchschnittlich beträgt sie für Frauen 118 ml/min/1,73 m², bei einer Standardabweichung von 20 ml/min/1,73 m². Zudem nimmt die GFR-Rate ab einem Alter von 20-30 Jahren mit zunehmendem Alter um ca. 1 ml/min/1,73 m² pro Jahr ab. [29]

Die mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie belief sich laut klinischem Studienbericht (CSR) auf 649 mg im Pertuzumab Roche-Arm und auf 660 mg im Placebo-Arm. Bei einer Gabe über sechs Behandlungszyklen ergeben sich somit 3.894 mg für den Pertuzumab Roche-Arm und 3.960 mg für den Placebo-Arm. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß DDD – ZVT

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Trastuzumab Roche, Carboplatin, Docetaxel, Paclitaxel und (F)EC/(F)AC - gilt auch für die ZVT, da die Anzahl an Zyklen und die benötigte Menge in mg pro „Durchschnittspatient“ in beiden Gruppen vergleichbar sind.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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 Roche (Perjeta®) 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche	2.948,44 €	2.781,56 € [1,77 €, 165,11 €]
Trastuzumab Roche (Herceptin®) ⁵ 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 1 Durchstechflasche	866,40 €	799,53 € [1,77 €, 65,10 €]
Trastuzumab Roche (Herceptin®) 600mg/ 5ml Injektionslösung s.c. i.e. Dsfl.	2.545,21 €	2.401,36 € [1,77 €, 142,08 €]
Docetaxel (Accord Health Care GmbH) 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.396,73 €	1.329,20 € [1,77 €, 65,76 €]
Paclitaxel (Accord Health Care GmbH) 6 mg/ml 100 mg/16,7ml Inf.-L.-K.	361,20 €	342,81 € [1,77 €, 16,62 €]
5-Fluorouracil 50 mg/ml Injektionslösung 5 Durchstechflaschen à 5.000 mg	117,71 € (Festbetrag)	110,03 € [1,77 €, 5,91 €]
Bendaepi (Epirubicin, Bendalis GmbH) 2 mg/ml Injektionslösung 200 mg	590,03 €	560,78 € [1,77 €, 27,48 €]
Doxorubicin 2mg/ml Konz.z.Her.Inf.Lsg.200mg	549,34 € (Festbetrag)	517,76 € [1,77 €, 29,81 €]
Endoxan (Cyclophosphamid, Baxter Oncology GmbH) 1 g Pulver z.Herstellung e.Injektionslsg.	123,64 €	115,63 € [1,77 €, 6,24 €]
Carboplatin (Accord Health Care GmbH) 10 mg/ml 600 mg Inf.-Lsg.-Konz.	300,51 €	285,00 € [1,77 €, 13,74 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
<p>Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. April 2018</p> <p>¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)</p> <p>² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)</p> <p>³ Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Daher wird in der Berechnung der Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) und der fiktive Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen.</p> <p>⁴ Herleitung des Rabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V unter Verwendung des Festbetrags nach § 35 SGB V als fiktiver Apothekenabgabepreis.</p> <p>⁵ Es werden ausschließlich die Kosten von Trastuzumab Roche (Herceptin®) berücksichtigt. Mangels Substituierbarkeit (in der Kombination mit Pertuzumab Roche) und der unklaren Bedeutung im Versorgungsalltag ist biosimilares Trastuzumab nicht Gegenstand der Betrachtung.</p>		

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

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V maßgeblich (ausgenommen sind die in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). [29] Die Höhe des Apothekenrabatts für verschreibungspflichtige Arzneimittel (gem. § 130 SGB V) ist für das Jahr 2017 in Höhe von 1,77 € festgelegt. [30] Bei Präparaten mit Festbetrag ist dieser angegeben. Aus diesem Grund wird in der ersten Spalte kein Hersteller genannt, da für alle Hersteller der entsprechende Festbetrag gilt.

Die Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten ist die Lauertaxe mit Stand vom 15. April 2018. [31] Für alle Berechnungen wird jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg verwendet. Parallel- und Re-Importe werden nicht berücksichtigt.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: 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 ¹
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹	4
		Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der FEC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	25

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 ¹
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FEC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FEC) ¹	4
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	16
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12

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 ¹
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe FAC) ¹	4
Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹		Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der FAC Gabe wöchentlich) ¹ ; 3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	25

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 ¹
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FAC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FAC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FAC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe FAC) ¹	5
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	16

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 ¹
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel)	12
Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹		Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10

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 ¹
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der FEC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Gabe Paclitaxel)	17
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FEC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FEC) ¹	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	24
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34

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 ¹
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u>		Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel)	12
Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10

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 ¹
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der FAC Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe)	17
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FAC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FAC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FAC) ¹	4

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 ¹
		Inspektion der Mundhöhle	1 (<i>vor der Behandlung und bei jeder Gabe FAC</i>) ¹	5
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (<i>bei jeder Gabe FAC</i>) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	24
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel-Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel-Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel-Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (<i>bei jeder Gabe AC</i>) ¹	4
		Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	2 (<i>vor und nach jeder Gabe Doxorubicin</i>) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	12

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 ¹
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der AC Gabe wöchentlich) ¹ ; 3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe AC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5

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 ¹
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit AC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe FAC) ¹	5
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe AC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12

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 ¹
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel <i>Epirubicin (E)¹</i> <i>Cyclophosphamid (C)¹</i>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von EC) ¹	4
		Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der EC-Gabe wöchentlich) ¹	13
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe EC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit EC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe EC) ¹	4
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe EC) ²	4
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12

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 ¹
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe AC) ¹ , 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel)	12
		Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der AC Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25

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 ¹
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe)	17
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe AC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit AC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe AC) ¹	5
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe AC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	20

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 ¹
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u>		Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von EC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel)	12
Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal- positiv oder Hormonrezeptor- negativ)	Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10

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 ¹
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der EC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Gabe Paclitaxel)	17
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe EC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit EC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe EC) ¹	4

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 ¹
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe EC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	20
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-halter Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
Praxisklinische Betreuung 4h		1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	16	
Praxisklinische Betreuung 6h		1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1	
EKG		2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	12	

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 ¹
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (ein-malig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der AC Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe)	9
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe AC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5

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 ¹
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit AC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe AC) ¹	5
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe AC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	12
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	4
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	4

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 ¹
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 4h	1 (bei jeder Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis), Docetaxel und Carboplatin)	16
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche, Docetaxel und Carboplatin)	1
		EKG	1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	5
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche)	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-/Carboplatin-Gabe wöchentlich)	19
		Überwachung Leberfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-/Carboplatin Gabe)	6
		Überwachung Nierenfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-/Carboplatin Gabe) Harnstoff, Kreatinin	6
		Elektrolyt-Überwachung	1 (bei jeder Docetaxel-/Carboplatin Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	6

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 ¹
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe Docetaxel sowie Carboplatin)	12
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab Roche sowie Trastuzumab Roche)	34
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	18
Zweckmäßige Vergleichstherapie³				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (<i>bei jeder Gabe von FEC</i>) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe von Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	20
Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	1 (<i>vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin</i>) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (<i>vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin</i>) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10

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 ¹
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der FEC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FEC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FEC) ¹	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	16
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17

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 ¹
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe von Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	20
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der FAC Gabe wöchentlich) ¹ ; 3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FAC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FAC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FAC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe FAC) ¹	5
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	16
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17

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 ¹
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel), 1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	28
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der FEC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Gabe Paclitaxel)	17

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FEC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FEC) ¹	4
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	24
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12

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 ¹
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel), 1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	28
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der FAC Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe)	17

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe FAC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit FAC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FAC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe FAC) ¹	5
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	3 (bei jeder Gabe FAC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	24
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17

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 ¹
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe von Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	20
Trastuzumab Roche Docetaxel <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe <i>Doxorubicin</i>) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit <i>Doxorubicin</i>) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit <i>Doxorubicin</i>) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der AC Gabe wöchentlich) ¹ ; 3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	25

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 ¹
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe AC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit AC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe FAC) ¹	5
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe AC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12

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 ¹
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe von Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Docetaxel)	20
Trastuzumab Roche Docetaxel Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der EC-Gabe wöchentlich) ¹	13
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	9

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	9
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe EC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	8
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit EC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe EC) ¹	4
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe EC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	12

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 ¹
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel), 1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	28
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der AC Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe)	17

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe AC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit AC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe AC) ¹	5
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe AC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zyto-statikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	20
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17

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 ¹
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von FEC) ¹ ; 1 (bei jeder alleinigen Gabe von Paclitaxel), 1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	28
		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der EC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25

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 ¹
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Gabe Paclitaxel)	17
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe EC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe EC) Kalium, Calcium; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit EC) ¹	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe EC) ¹	4
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe EC) ²	4
		Zubereitungs- pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe EC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	20
		Zubereitungs- pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12

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 ¹
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel)	20
Trastuzumab Roche Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche und Paclitaxel)	1
		EKG	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	12
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹ ; 1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	10
		Myokard Szintigraphie	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin) ¹	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor und während der AC-Gabe wöchentlich) ¹ ; 1 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	25
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (einmalig vor und bei jeder Paclitaxel-Gabe)	9

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 ¹
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe AC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel) Harnstoff, Kreatinin	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe AC) Kalium, Calcium ¹ ; 1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	5
		Harnsäure	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Abdominelle Sonographie	1 (einmalig vor der Behandlung mit AC) ¹	1
		Thorax-Aufnahme	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin) ¹	5
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe AC) ¹	4
		Inspektion der Mundhöhle	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe AC) ¹	5
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg)	1 (bei jeder Gabe AC) ²	4
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe AC) ¹ ; 1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	12
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17

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 ¹
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	4
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	1 (bei jeder Paclitaxel Gabe)	4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-frier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2h	1 (bei jeder Gabe von Trastuzumab Roche (Erhaltungsdosis), Docetaxel und Carboplatin)	16
Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin		Praxisklinische Betreuung 6h	1 (einmalig bei der ersten Gabe von Trastuzumab Roche, Docetaxel und Carboplatin)	1
		EKG	1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	5
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor und anschließend bei jeder 4. Gabe von Trastuzumab Roche)	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-/Carboplatin-Gabe wöchentlich)	19
		Überwachung Leberfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-/Carboplatin Gabe)	6
		Überwachung Nierenfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-/Carboplatin Gabe) Harnstoff, Kreatinin	6

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 ¹
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Docetaxel-/Carboplatin Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	6
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe Docetaxel sowie Carboplatin)	12
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	17
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	18

¹ Die Kosten der initialen Anthrazyklin-Therapie werden zur Vollständigkeit dargestellt. Diese fallen vor der erstmaligen Gabe von Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche an. Da sich diese Kosten bei einer Subtraktion mit der Vergleichstherapie herauskürzen (siehe Tabelle 3-25), fließen sie an dieser Stelle in die Gesamtkostenbetrachtung ein.

² Die G-CSF Prophylaxe ist nur bei Dosis-dichter Anthrazyklin Chemotherapie notwendig. Zur Vollständigkeit wird sie bei der Kostenberechnung mit berücksichtigt.

³ Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier die maximal anfallenden Kosten dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformationen sind sowohl für die Anti-HER2-Therapien Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche sowie für die unterschiedlichen Chemotherapiepartner Docetaxel bzw. Paclitaxel, EC oder FEC bzw. AC oder FAC und Carboplatin zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zugunsten der GKV) erforderlich. Diese werden im Folgenden dargestellt. [1, 12, 16-22]

Infusionspauschale/praxisklinische Betreuung:

Basis für die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung sind die Angaben zur Infusions- und Nachbeobachtungszeit in den Fachinformationen der verschiedenen Arzneimittel. Innerhalb dieser Infusionszeiten werden auch notwendige Tastbefunde durchgeführt, die damit nicht weiter bei sonstigen GKV-Leistungen berücksichtigt werden. Auch die Überwachung der Patienten bezüglich infusionsbedingter Symptome wie Schüttelfrost oder Fieber ist mit der praxisklinischen Betreuung abgegolten.

Für die Ermittlung der zutreffenden Pauschale wurde anhand der Fachinformationen der verabreichten Arzneimittel die benötigte Zeit für Infusion und praxisklinische Betreuung/Nachbeobachtung je Arzneimittel kalkuliert und addiert. [1, 12, 16-22] So ergeben sich für unterschiedliche Zyklen unterschiedliche Zeiten; beispielsweise ist die ermittelte Zeit abhängig davon, ob es sich um eine Initial- oder eine Erhaltungsgabe handelt, ob ein Arzneimittel alleine verabreicht wird oder in Kombination, und wenn in Kombination, in welcher Kombination. In Abhängigkeit der verschiedenen verabreichten Zyklen ergeben sich entsprechend:

- Betreuungspauschalen von > 2 Stunden, beispielsweise für die Gabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel
- Betreuungspauschalen von > 4 Stunden, beispielsweise für die Gabe Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Paclitaxel
- Betreuungspauschalen von > 6 Stunden, beispielsweise für die Initialgabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel bzw. Paclitaxel

Herzfunktionsprüfung:

Gemäß den Fachinformationen der verschiedenen Arzneimittel ist die Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn und während der Therapie mit Pertuzumab Roche verpflichtend. Eine Überwachung ist auch in der Fachinformation von Epirubicin bzw. Doxorubicin verankert. Bei Trastuzumab Roche und Docetaxel sowie Paclitaxel wird sie nahegelegt. [1, 12, 17, 18, 20, 21]

In der Fachinformation von Trastuzumab Roche wird explizit EKG sowie Echokardiogramm, MUGA Scan (Myokardszintigraphie) 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 zugrunde gelegt und nicht MUGA Scan oder Magnetresonanztomographie. Während der Therapie mit Pertuzumab Roche soll die Überprüfung der Herzfunktion gemäß Fachinformation einmal vor Therapiebeginn und während der Therapie kontinuierlich alle 12 Wochen stattfinden. [1] Sowohl die Epirubicin- als auch die Doxorubicin-Fachinformation legen eine Überprüfung nahe. [20, 21] Im Falle der Behandlung mit Doxorubicin wird eine Überprüfung mittels EKG und MUGA Scan vor und während der Therapie (bei jedem Zyklus) gefordert. [21] Gemäß Fachinformationen ist bei Gabe von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche, Docetaxel und Paclitaxel eine Überprüfung vor Beginn und während der Therapie (z.B. alle 12 Wochen) erforderlich. [1, 12, 17, 18] Zusätzlich ist gemäß Fachinformation nach Beendigung der Trastuzumab Roche Gabe eine Überprüfung alle 6 Monate für 24 Monate erforderlich. [12] Da dies erst nach Beendigung der Therapie anfällt, wird dies nicht weiter berücksichtigt.

Blutbild:

Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass das Blutbild bei der Behandlung mit Docetaxel, Paclitaxel, FEC, EC, FAC, AC und Carboplatin vor Therapiebeginn einmalig und während der Behandlung häufig überprüft werden soll. Die Fachinformationen spezifizieren nicht näher, was unter „häufig“ zu verstehen ist. [1, 12, 16-22] Daher wird hier konservativ angenommen, dass das Blutbild nicht nur bei jeder Chemotherapiegabe, sondern während der Chemotherapiegabe wöchentlich überprüft wird.

Überwachung von Leber- und Nierenfunktion sowie Elektrolyten:

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen handelt es sich um Laborparameter, die in der klinischen Routine standardmäßig erhoben werden. Im vorliegenden Dossier wurde die Überwachung der Laborparameter für alle Patienten berechnet, obwohl aufgrund des Nebenwirkungsspektrums von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche keine Veränderungen in diesen beiden Parametern zu erwarten sind.

Die Fachinformationen sind 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 jeder Gabe von Docetaxel bzw. Paclitaxel, Carboplatin, bzw. FEC, EC, FAC bzw. AC getestet werden. Bei der Verabreichung von FEC, EC bzw. FAC, AC wird zur Überprüfung der Nierenfunktion zusätzlich die Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance getestet. Zur Überwachung der Elektrolyte wird hierbei jedoch lediglich Kalium und Calcium getestet. [16-22]

Abdominelle Sonographie/Harn-Mikroskopie:

Gemäß Fachinformation muss eine mögliche Harnwegsobstruktion vor Therapiebeginn mit Cyclophosphamid ausgeschlossen werden. Dies bedingt eine einmalige abdominelle Sonographie vor der FEC-, EC- bzw. FAC-, AC-Gabe. Ebenso müssen Harnsedimente regelmäßig kontrolliert und überwacht werden. Daher wird je FEC-, EC- bzw. FAC-, AC-Gabe eine Harn-Mikroskopie berechnet. [19]

Röntgenaufnahme des Thorax:

In der Fachinformation von Doxorubicin wird einmalig vor und während der Therapie mit Doxorubicin eine Röntgenaufnahme des Thorax und der Lunge gefordert. Daher wird diese Untersuchung einmalig vorher und dann bei jeder Gabe FAC/AC berechnet. [21]

Harnsäure:

In der Fachinformation von Doxorubicin wird einmalig vor und während der Therapie mit Doxorubicin eine Harnsäure-Messung gefordert. Daher wird diese Untersuchung einmalig vorher und dann bei jeder Gabe FAC/AC berechnet. [21]

Inspektion der Mundhöhle:

In der Fachinformation von Doxorubicin wird die Inspektion der Mundhöhle einmalig vor und während der Therapie mit Doxorubicin gefordert. Daher wird einmalig vorher und dann bei jeder Gabe FAC/AC die Konsultation eines HNO-Arztes als Untersuchung berechnet (EBM01320). [21]

Zubereitungspauschale:

Die Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen ist in der 5. Ergänzungsvereinbarung des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), der sog. Hilfstaxe, zwischen dem GKV-SV und dem Deutschen Apothekerverband e.V. festgelegt: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.“ (Stand: Anhang 3 Teil 2 der Ergänzungsvereinbarung gültig ab dem 1. März 2016). [28]

Daraus ergibt sich, dass pro verabreichtem monoklonalen Antikörper eine Pauschale (Pauschale für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern) abgerechnet werden kann. Bei der Gabe von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche wird diese Pauschale doppelt angesetzt. Ebenso kann pro verabreichter Chemotherapie eine andere Pauschale (Pauschale für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen) abgerechnet werden. Analog wird diese doppelt bzw. dreifach berechnet, wenn beispielsweise Carboplatin zusammen mit Docetaxel bzw. FEC/FAC verabreicht wird.

Begleitmedikation:

Auch wenn die Fachinformation von Docetaxel eine optionale Aussage bezüglich der Gabe von Begleitmedikation enthält (ein orales Kortikosteroid „kann“ verabreicht werden), wird in der klinischen Praxis bei der Gabe von Docetaxel regelmäßig eine Prämedikation in Form von Dexamethason verabreicht. [18] In der für das vorliegende Dossier relevanten APHINITY Studie hat ein Großteil der Patienten ein Kortikosteroid erhalten (Pertuzumab Roche-Arm: 82,2 %; Vergleichsarm: 80,8 %). Mehrheitlich wurde Dexamethason (63,5 %) verabreicht. [11]

Wenn Dexamethason (8 mg) zweimal täglich über drei Tage hinweg verabreicht wird, ergeben sich pro Tag 16 mg und pro Gabe Docetaxel 3 x 2 Gaben à 8 mg. [18]

In der Fachinformation zu Paclitaxel wird eine Begleitmedikation explizit gefordert. Sie besteht aus einem Kortikosteroid (z.B. Dexamethason 20 mg oral pro Anwendungszyklus), einem Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50 mg i.v. pro Anwendung) und einem H2-Antagonisten (z.B. Ranitidin 50 mg i.v.). [17]

Prophylaxe:

Im Studienprotokoll der APHINITY Studie wird bei Gabe einer dosisdichten Anthrazyklin-Chemotherapie die Gabe von G-CSF empfohlen. [11] In der APHINITY Studie wurden laut CSR bei 41,1 % Patienten G-CSF gegeben (Pertuzumab Roche-Arm: 42,6 %; Vergleichsarm: 39,6 %). Da mehrheitlich Pegfilgrastim verwendet wurde (23,3 %), erfolgt die Angabe der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten auf Basis der Kosten für Pegfilgrastim. [11]

HER2-Nachweis (IHC und ISH):

Der Nachweis des HER2-Status ist für eine Behandlung mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche verpflichtend. [1, 12] Gemäß S3-Leitlinie sollen beim invasiven Mammakarzinom „in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden“. Die Therapieentscheidung basiert auf diesen Ergebnissen. Die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. [5] Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Pertuzumab Roche oder Trastuzumab Roche zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Darstellung der Unterschiede der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist gleichzeitig Teil des Therapieschemas mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pertuzumab Roche: Pertuzumab Roche wird zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben. Die weiter oben dargestellten GKV-Leistungen für Pertuzumab Roche beruhen bereits auf den Fachinformationen von Trastuzumab Roche, Docetaxel bzw. Paclitaxel, FEC, EC bzw. FAC, AC bzw. Carboplatin und können daher auch für die GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. Im

Vergleich zu Trastuzumab Roche nimmt Pertuzumab Roche prinzipiell keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen in Anspruch, daher sind die zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie fast identisch mit denen des Pertuzumab Roche-Regimes.

Die folgenden beiden Unterschiede sind dabei zu berücksichtigen:

Ein erster Unterschied ergibt sich durch den Wegfall der Zubereitungspauschalen für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern für Pertuzumab Roche. Bei dem zu bewertenden Arzneimittel fallen jeweils 17 Zubereitungspauschalen für Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche an (insgesamt 34). In den Vergleichstherapien fallen die Zubereitungspauschalen für Pertuzumab Roche weg, sodass sich die Zahl auf insgesamt 17 Zubereitungspauschalen verringert.

Ein weiterer Unterschied ergibt sich bei der praxisklinischen Betreuungspauschale, welche von der jeweiligen Infusions- und Nachbeobachtungszeit abhängt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie muss hier von den Infusions- und Überwachungszeiten für Trastuzumab Roche, Paclitaxel bzw. Docetaxel und Carboplatin gemäß Fachinformation ausgegangen werden. Da die Therapien mit FEC, EC bzw. FAC, AC der Therapie mit Pertuzumab Roche vorgeschaltet sind und sie sich nicht zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet, werden sie hier nicht weiter berücksichtigt. Im Folgenden werden der erste Zyklus, die Zyklen inklusive Paclitaxel bzw. Docetaxel und Carboplatin sowie die Zyklen ohne Paclitaxel bzw. Docetaxel und Carboplatin separat betrachtet. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier die maximal anfallenden Kosten dargestellt.

Im ersten Zyklus wird Pertuzumab Roche über 60 Minuten verabreicht und der Patient wird weitere 60 Minuten überwacht. Laut Fachinformation wird Trastuzumab Roche über 90 Minuten verabreicht, mit anschließender 6-stündiger Überwachungszeit. Da schon allein die Trastuzumab Roche-Infusion mit der anschließenden Nachbeobachtungszeit eine Überwachungszeit von > 6 Stunden veranlasst, greift sowohl im zu bewertenden Arzneimittel als auch in den Vergleichstherapien die praxisklinische Betreuungspauschale von > 6 Stunden. Die folgenden Zyklen unterscheiden sich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien und werden im Folgenden getrennt dargestellt:

Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC oder EC bzw. FAC oder AC, Docetaxel

Folgezyklen inkl. Docetaxel (Zyklus 2-4): Bei den folgenden Infusionen wird Pertuzumab Roche über 60 Minuten verabreicht und der Patient wird für weitere 60 Minuten überwacht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche verkürzt sich in den Erhaltungszyklen auf 30 Minuten plus 60 Minuten Docetaxel Infusionszeit, das unmittelbar im Anschluss an Trastuzumab Roche gegeben wird. Daher ergeben sich bei dem zu bewertenden

Arzneimittel > 4 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen. Im Vergleichsarm verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

Folgezyklen exkl. Docetaxel (Zyklus 5-17): Bei den folgenden Infusionen wird Pertuzumab Roche über 60 Minuten verabreicht und der Patient wird für weitere 60 Minuten überwacht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche beträgt 30 Minuten plus Nachbeobachtungszeit. Daher ergeben sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel > 4 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen. Im Vergleichsarm verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

In Summe fallen bei dem zu bewertenden Arzneimittel 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 4 Stunden an, im Vergleichsarm 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 2 Stunden.

Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC oder EC bzw. FAC oder AC, Paclitaxel

Folgezyklen inkl. Paclitaxel (Zyklus 2-4): Die Initialdosis Pertuzumab Roche wird über 60 Minuten, alle weiteren Erhaltungsdosen über 30-60 Minuten mit einer Nachbeobachtungszeit von 30-60 Minuten verabreicht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche verkürzt sich in den Erhaltungszyklen auf 30 Minuten plus 180 Minuten Paclitaxel Infusionszeit, das unmittelbar im Anschluss an Trastuzumab Roche gegeben wird. Daher ergeben sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel > 4 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen. Im Vergleichsarm verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

Folgezyklen ausschließlich Paclitaxel: Im Falle einer wöchentlichen Gabe von Paclitaxel wird sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch im Vergleichsarm Paclitaxel achtmal alleine verabreicht. Die Infusionszeit beträgt jeweils 180 Minuten. Daher ergibt sich eine praxisklinische Betreuungspauschale von > 2 Stunden.

Folgezyklen exkl. Paclitaxel (Zyklus 5-17): Bei den folgenden Infusionen wird Pertuzumab Roche über 30-60 Minuten verabreicht und der Patient wird für weitere 30-60 Minuten überwacht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche beträgt 30 Minuten plus Nachbeobachtungszeit. Daher ergeben sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel > 4 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen. Im Vergleichsarm verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

In Summe fallen bei dem zu bewertenden Arzneimittel 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 4 Stunden an, im Vergleichsarm 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 2 Stunden.

Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Carboplatin und Docetaxel

Folgezyklen inkl. Docetaxel und Carboplatin (Zyklus 2-6): Bei den folgenden Infusionen wird Pertuzumab Roche über 30-60 Minuten verabreicht und der Patient wird für weitere 30-60 Minuten überwacht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche verkürzt sich in den Erhaltungszyklen auf 30 Minuten plus 60 Minuten Docetaxel-Infusionszeit und 60 Minuten Carboplatin-Infusionszeit. Daher ergeben sich im zu bewertenden Arzneimittel > 4 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen. Im Vergleichsarm verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

Folgezyklen exkl. Docetaxel und Carboplatin (Zyklus 7-17): Bei den folgenden Infusionen wird Pertuzumab Roche über 30-60 Minuten verabreicht und der Patient wird für weitere 30-60 Minuten überwacht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche beträgt 30 Minuten plus Nachbeobachtungszeit. Daher ergeben sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel > 4 Stunden, welche mit der praxisklinischen Betreuungspauschale abgedeckt werden müssen. Im Vergleichsarm verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

In Summe fallen bei dem zu bewertenden Arzneimittel 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 4 Stunden an, im Vergleichsarm 1 Pauschale > 6 Stunden und 16 Pauschalen > 2 Stunden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit [28, 31, 32]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro ^b
Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM 01510)		53,48 €
Praxisklinische Betreuung 4 h (EBM 01511)		101,75 €
Praxisklinische Betreuung 6 h (EBM 01512)		149,59 €
EKG (EBM 27320)		8,52 €
Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) (EBM 33022)		35,80 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)		1,10 €
Überwachung Leberfunktion		
	GOT (EBM 32069)	0,25 €
	GPT (EBM 32070)	0,25 €
	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
	Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25 €
Überwachung Nierenfunktion		
	Harnstoff (EBM 32065)	0,25 €
	Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	0,25 €
	Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (EBM 32197)	10,00 €
Elektrolyt Überwachung		
	Kalium (EBM 32081)	0,25 €
	Calcium (EBM 32082)	0,25 €
	Natrium (EBM 32083)	0,25 €
	Chlorid (EBM 32084)	0,25 €
	Magnesium (EBM 32248)	1,40 €
Abdominelle Sonographie (EBM 33042)		16,73 €
Harn-Mikroskopie (EBM 32031)		0,25 €
Zusatzpauschale Myokard-Szintigraphie in Ruhe (EBM 17331)		74,79 €
Harnsäure (EBM 32064)		0,25 €
Aufnahmen des knöchernen Thorax (EBM 34220)		10,12 €
Inspektion der Mundhöhle (EBM 01320)		9,80 €
Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen (Hilfstaxe)		81,00 €
Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)		71,00 €

Arzneimittel^b		
Wirkstoff	Kosten pro Packung⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dexamethason 8 mg, 100 Stück pro Packung	123,07 €(Festbetrag)	115,09 € ³ [1,77 €, 6,21 €]
Dexamethason 20 mg, 50 Stück pro Packung	118,55 €(Festbetrag)	110,82 € [1,77 €, 5,96 €]
Diphenhydramin 50 mg, 50 Stück pro Packung	8,75 €(Festbetrag)	8,19 € ³ [0,44€, 0,12 €]
Ranitidin (Hexal AG) 10 mg/ml 50 mg Inf.-Lsg.-Konz. 5 Durchsteckflaschen à 50 mg	15,02 €	13,06 € [1,77 €, 0,19 €]
Pegfilgrastim (AMGEN GmbH) 6 mg Inj.-Lsg.Fertigspr.m.autom.Nadels.	1.740,26 €	1.642,38 € [1,77 €, 96,11 €]
<p>^a Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung, 16.04.2018</p> <p>^b Quelle: Lauer-Taxe, 15. April 2018</p> <p>¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V pro Packung (Apothekenrabatt)</p> <p>² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V pro Packung (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)</p> <p>³ Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Daher wird in der Berechnung der Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) und der fiktive Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen.</p> <p>⁴ Herleitung des Rabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V unter Verwendung des Festbetrags nach § 35 SGB V als fiktiver Apothekenabgabepreis.</p> <p>⁵ Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-22 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2018 dar. [32] Die dieser Kostendarstellung zu Grunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Für die Berechnung der Zubereitungspauschale wurde jeweils die Hilfstaxe herangezogen. [28]

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22

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

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-23: 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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	214 €	644.969 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.296 €	3.907.440 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
Summe Gesamttherapie		6.293 €	18.972.396 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	214 €	644.969 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szinitigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.296 €	3.907.440 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
		Summe Gesamttherapie		6.859 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	642 €	1.934.906 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.944 €	5.861.160 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
Summe Gesamttherapie		7.399 €	22.308.202 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	642 €	1.934.906 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.944 €	5.861.160 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
Summe Gesamttherapie		7.966 €	24.016.592 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	214 €	644.969 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
		Summe Gesamttherapie		13.105 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	214 €	644.969 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14 €	43.115 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
		Summe Gesamttherapie		12.525 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	642 €	1.934.906 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.620 €	4.884.300 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €		
Summe Gesamttherapie		14.211 €	42.846.834 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	642 €	1.934.906 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.620 €	4.884.300 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
		Summe Gesamttherapie		13.645 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-halter Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	214 €	644.969 €
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szinitigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	9 €	26.725 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	1 €	1.990 €
Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	10 €	31.477 €		
Summe Gesamttherapie		13.087 €	39.458.674 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 4 h	1.628 €	4.908.420 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	43 €	128.439 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	179 €	539.685 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	21 €	63.014 €
		Überwachung Leberfunktion	6 €	18.090 €
		Überwachung Nierenfunktion	3 €	9.045 €
		Elektrolyt Überwachung	14 €	43.416 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2.414 €	7.278.210 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	41 €	124.951 €
		Summe Gesamttherapie	5.471 €	16.494.864 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.070 €	3.224.844 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.296 €	3.907.440 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
		Summe Gesamttherapie	4.313 €	13.004.747 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.070 €	3.224.844 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.296 €	3.907.440 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
Summe Gesamttherapie		4.880 €	14.713.136 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.497 €	4.514.782 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.944 €	5.861.160 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
		Summe Gesamttherapie		5.420 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.497 €	4.514.782 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.944 €	5.861.160 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
		Summe Gesamttherapie		5.986 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.070 €	3.224.844 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
Summe Gesamttherapie		11.125 €	33.543.379 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u> Trastuzumab Roche Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.070 €	3.224.844 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14 €	43.115 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	55 €	164.318 €
		Elektrolyt Überwachung	12 €	34.974 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	28 €	83.301 €
		Summe Gesamttherapie		10.546 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.497 €	4.514.782 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szintigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.620 €	4.884.300 €
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
Summe Gesamttherapie		12.232 €	36.879.185 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.497 €	4.514.782 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	85 €	256.878 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	17 €	51.255 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1.620 €	4.884.300 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	27 €	80.175 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg i.v.) ²	2 €	5.970 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	31 €	94.430 €
		Summe Gesamttherapie		11.665 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	1.070 €	3.224.844 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	102 €	308.254 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	358 €	1.079.370 €
		Myokard Szinitigraphie	449 €	1.352.951 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	28 €	82.913 €
		Überwachung Leberfunktion	9 €	27.135 €
		Überwachung Nierenfunktion	53 €	158.288 €
		Elektrolyt Überwachung	4 €	11.759 €
		Harnsäure	1 €	3.769 €
		Abdominelle Sonographie	17 €	50.441 €
		Thorax-Aufnahme	51 €	152.559 €
		Harn-Mikroskopie	1 €	3.015 €
		Inspektion der Mundhöhle	49 €	147.735 €
		Prophylaxe Pegfilgrastim (6 mg) ²	6.570 €	19.807.103 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg) ²	9 €	26.725 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg) ²	1 €	1.990 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg) ²	10 €	31.477 €
Summe Gesamttherapie		11.108 €	33.491.024 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Therapieschema mit Anthrazyklin-frier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC) Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Praxisklinische Betreuung 2 h	856 €	2.579.875 €
		Praxisklinische Betreuung 6 h	150 €	451.014 €
		EKG	43 €	128.439 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	179 €	539.685 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	21 €	63.014 €
		Überwachung Leberfunktion	6 €	18.090 €
		Überwachung Nierenfunktion	3 €	9.045 €
		Elektrolyt Überwachung	14 €	43.416 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972 €	2.930.580 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1.207 €	3.639.105 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg) ²	41 €	124.951 €
		Summe Gesamttherapie		3.492 €

Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro sind auf ganze Zahlen gerundet.

¹ Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend.² Kostenberechnung auf Basis des tatsächlichen Verbrauchs ohne Verwurf.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier die maximal anfallenden Kosten dargestellt.

Die Kostenkalkulation der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Tabelle 3-23 impliziert, dass alle potentiell vom Anwendungsgebiet umfassten 3.015 Patienten mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie behandelt werden und die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folglich für jeden dieser Patienten anfallen. Es gibt jedoch mehrere Gründe, warum Patienten des Anwendungsgebietes in der Versorgungsrealität nicht für eine Therapie mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen. Hierdurch werden die mögliche Patientenpopulation und

folglich auch die Kosten für die GKV reduziert. Die in der Realität zu erwartenden Versorgungsanteile sind in Abschnitt 3.3.6 dargestellt.

Zusammenfassende Betrachtung:

Insgesamt zeigt sich bei einer zusammenfassenden Betrachtung, dass die zusätzlichen GKV-Leistungen im Falle einer Therapie mit Pertuzumab Roche fast deckungsgleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Es ergeben sich regelhafte Unterschiede in Bezug auf die Herstellung der Infusionslösung für Pertuzumab Roche und die praxisklinische Betreuung. In den tragenden Gründen einer früheren Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche führt der G-BA an, dass zusätzliche GKV-Leistungen nur im Falle von regelhaften Unterschieden zu berücksichtigen sind. [33] Aus diesem Grund wird zur Berechnung der regelhaften Unterschiede eine Subtraktion der GKV-Leistungen im Falle einer Therapie mit Pertuzumab Roche im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Der sich daraus ergebende Unterschied bei der praxisklinischen Betreuung kommt lediglich bei den Folgezyklen einer Therapie mit Pertuzumab Roche zum Tragen. Pertuzumab Roche wird dort über 60 Minuten verabreicht und der Patient wird für weitere 60 Minuten überwacht. Die Infusionszeit für Trastuzumab Roche verkürzt sich in den Folgezyklen auf 30 Minuten plus Nachbeobachtungszeit. Daher ergibt sich bei einer Therapie mit Pertuzumab Roche eine praxisklinische Betreuung > 4 Stunden (Pertuzumab Roche inkl. Nachbeobachtungszeit mit 120 Minuten plus Trastuzumab Roche 30 Minuten plus Nachbeobachtungszeiten für Trastuzumab Roche). Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab Roche verkürzt sich die Zeit auf > 2 Stunden.

Somit entsteht in einem Referenzzeitraum von einem Jahr (17 volle Zyklen), bedingt durch die 16 Zyklen mit einer längeren praxisklinischen Betreuung und den 17 zusätzliche Infusionspauschalen, ein Unterschied in Höhe von 1979,32 €(vgl. Tabelle 3-23).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-14, sowie Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden

Tabelle 3-24: 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				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	50.068,08 €	150.955.261,20 €
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €	
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €	
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	34.902,85 - 55.876,39 €	
Epirubicin (E) ¹		1.329,05 - 2.366,49 €	4.007.081,53 - 7.134.972,17 €	
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	153.096,57 - 245.094,17 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen		6.292,67 €	18.972.400,05 €	
Summe		98.352,71 €- 100.181,91 €	296.536.435,65 €- 302.048.458,65 €	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	50.068,08 €	150.955.261,20 €
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €	
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €	
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	34.902,85 - 55.876,39 €	
Doxorubicin (A) ¹		683,44 - 911,26 €	2.060.581,25 - 2.747.441,66 €	
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	153.096,57 - 245.094,17 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen		6.859,30 €	20.680.789,50 €	
Summe		98.920,34 €- 100.748,54 €	298.244.825,10 €- 303.756.848,10 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	150.955.261,20 €
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	
Epirubicin (E) ¹		1.329,05 - 2.366,49 €	
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen	7.399,07 €	22.308.196,05 €	
Summe		101.238,42 €	305.233.821,83 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	150.955.261,20 €
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	
Doxorubicin (A) ¹		683,44 - 911,26 €	
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen	7.965,70 €	24.016.585,50 €	
Summe		101.805,05 €	306.942.211,28 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	150.955.261,20 €
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €
<i>Doxorubicin (A)¹</i>		1.097,65 €	3.309.418,37 €
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		13.104,82 €	39.511.032,30 €
Summe		105.165,86 € - 106.994,06 €	317.075.067,90 € - 322.587.090,90 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	150.955.261,20 €
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €
<i>Epirubicin (E)¹</i>		1.772,06 - 2.366,49 €	5.342.775,37 - 7.134.972,17 €
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		12.524,99 €	37.762.844,85 €
Summe		104.586,03 € - 106.414,23 €	315.326.880,45 € - 320.838.903,45 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	150.955.261,20 €
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	17.488.040,78 €
<i>Doxorubicin (A)¹</i>		1.097,65 €	3.309.418,37 €
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		14.211,22 €	42.846.828,30 €
Summe		108.050,57 €	325.772.454,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	150.955.261,20 €
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	
<i>Epirubicin (E)¹</i>		1.772,06 - 2.366,49 €	
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen	13.644,59 €	41.138.438,85 €	
Summe		107.483,94 €	324.064.064,63 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	150.955.261,20 €
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	
Paclitaxel (q3w)		4.209,71 - 5.416,40 €	
<i>Doxorubicin (A)¹</i>		1.097,65 €	
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen	13.087,45 €	39.458.661,75 €	
Summe		105.336,16 € - 106.542,85 €	317.588.512,75 € - 321.226.686,72 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Pertuzumab Roche	150.955.261,20 €
Pertuzumab Roche		50.068,08 €	
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	
Docetaxel		6.581,52 €	
Carboplatin		2.017,80 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen		5.470,93 €	16.494.853,95 €
Summe		102.109,25 €	307.859.388,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Trastuzumab Roche ²	114.482.323,80 €
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	34.902,85 - 55.876,39 €
Epirubicin (E) ¹		1.329,05 - 2.366,49 €	4.007.081,53 - 7.134.972,17 €
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	153.096,57 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		4.313,35 €	13.004.750,25 €
Summe		46.306,31 € - 48.134,51 €	139.613.524,65 € - 145.125.547,65 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Trastuzumab Roche ²	114.482.323,80 €
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	34.902,85 - 55.876,39 €
Doxorubicin (A) ¹		683,44 - 911,26 €	2.060.581,25 - 2.747.441,66 €
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	153.096,57 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		4.879,98 €	14.713.139,70 €
Summe		46.872,94 € - 48.701,14 €	141.321.914,10 € - 146.833.937,10 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Trastuzumab Roche ²	114.482.323,80 €
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	17.488.040,78 €
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	34.902,85 - 55.876,39 €
Epirubicin (E) ¹		1.329,05 - 2.366,49 €	4.007.081,53 - 7.134.972,17 €
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	153.096,57 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		5.419,75 €	16.340.546,25 €
Summe		49.191,02 €	148.310.910,83 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	17.488.040,78 €
5-Fluoruracil (F) ¹		11,58 - 18,53 €	34.902,85 - 55.876,39 €
Doxorubicin (A) ¹		683,44 - 911,26 €	2.060.581,25 - 2.747.441,66 €
Cyclophosphamid (C) ¹		50,78 - 81,29 €	153.096,57 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		5.986,38 €	18.048.935,70 €
Summe		49.757,65 €	150.019.300,28 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €
Doxorubicin (A) ¹		1.097,65 €	3.309.418,37 €
Cyclophosphamid (C) ¹		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		11.125,50 €	33.543.382,50 €
Summe		53.118,46 € - 54.946,66 €	160.152.156,90 € - 165.664.179,90 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Docetaxel		4.022,04 - 5.850,24 €	12.126.450,60 - 17.638.473,60 €
Epirubicin (E) ¹		1.772,06 - 2.366,49 €	5.342.775,37 - 7.134.972,17 €
Cyclophosphamid (C) ¹		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		10.545,67 €	31.795.195,05 €
Summe		52.538,63 € - 54.366,83 €	158.403.969,45 € - 163.915.992,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	17.488.040,78 €
<i>Doxorubicin (A)¹</i>		1.097,65 €	3.309.418,37 €
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		12.231,90 €	36.879.178,50 €
Summe		56.003,17 €	168.849.543,08 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Paclitaxel (q1w)		5.800,35 €	17.488.040,78 €
<i>Epirubicin (E)¹</i>		1.772,06 - 2.366,49 €	5.342.775,37 - 7.134.972,17 €
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		11.665,27 €	35.170.789,05 €
Summe		55.436,54 €	167.141.153,63 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Paclitaxel (q3w)		4.209,71 - 5.416,40 €	12.692.266,00 - 16.330.439,97 €
<i>Doxorubicin (A)¹</i>		1.097,65 €	3.309.418,37 €
<i>Cyclophosphamid (C)¹</i>		67,70 - 81,29 €	204.128,77 - 245.094,17 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		11.108,13 €	33.491.011,95 €
Summe		53.288,76 € - 54.495,45 €	160.665.601,75 € - 164.303.775,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)		
Trastuzumab Roche ²		37.970,92 €	114.482.323,80 €
Docetaxel		6.581,52 €	19.843.282,80 €
Carboplatin		2.017,80 €	6.083.667,00 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		3.491,61 €	10.527.204,15 €
Summe		50.061,85 €	150.936.477,75 €
<p>q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich</p> <p>^a Die Summe der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro wurde auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte dienen als Basis für weitere Kalkulationen. Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>¹ Die Kosten der initialen Anthrazyklin-Therapie werden zur Vollständigkeit dargestellt. Diese fallen vor der erstmaligen Gabe von Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche an. Da sich diese Kosten bei einer Subtraktion mit der Vergleichstherapie herauskürzen (siehe Tabelle 3-25 fließen sie an dieser Stelle in die Gesamtkostenbetrachtung ein.</p> <p>² Es werden ausschließlich die Kosten von Trastuzumab Roche (Herceptin[®]) berücksichtigt. Mangels Substituierbarkeit (in der Kombination mit Pertuzumab Roche) und der unklaren Bedeutung im Versorgungsalltag ist biosimilares Trastuzumab nicht Gegenstand der Betrachtung.</p>			

Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapieschemata setzen sich zusammen aus den Kosten je Arzneimittel sowie den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (vgl. Abschnitt 3.3.4). Die Kosten je Arzneimittel ergeben sich aus der verbrauchten Anzahl an Packungen (bei Pertuzumab Roche) bzw. der verbrauchten Anzahl an mg (bei allen anderen Arzneimitteln; vgl. Abschnitt 3.3.2) und dem entsprechenden Preis pro Packung bzw. mg (vgl. Abschnitt 3.3.3).

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird angenommen, dass mg-genau abgerechnet wird und Restmedikamente nicht verworfen werden. Eine ausführliche Begründung dafür befindet sich in Abschnitt 3.3.2. Die Kosten pro mg für die GKV wurden für Trastuzumab Roche und Docetaxel auf die zweite Kommastelle gerundet, für die Arzneimittel des (F)EC- und des (F)AC-Schemas sowie für Paclitaxel und für Carboplatin auf die vierte Kommastelle. Ebenso wurden die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Die benötigten mg-Werte wurden je Zyklus auf ganze Zahlen aufgerundet. Die Darstellung der Gesamtkosten basiert auf diesen gerundeten Werten.

Tabelle 3-25: Vergleich der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) inkl. der zusätzlichen GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapieschemata	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro für eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Differenzbetrag für die Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	98.353,71 - 100.181,91 €	46.306,31 - 48.134,51 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>		98.920,34 - 100.748,54 €	46.872,94 - 48.701,14 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel (q1w)</u>		101.238,42 €	49.191,02 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel (q1w)</u>		101.805,05 €	49.757,65 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>		105.165,86 - 106.994,06 €	53.118,46 - 54.946,66 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>		104.586,03 - 106.414,23 €	52.538,63 - 54.366,83 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel (q1w)</u>		108.050,57 €	56.003,17 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel (q1w)</u>		107.483,94 €	55.436,54 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel (q3w)</u>		105.336,16 - 106.542,85 €	53.288,76 - 54.495,45 €	52.047,40 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>		102.109,25 €	50.061,85 €	52.047,40 €

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich durch eine Behandlung mit Pertuzumab Roche eine zusätzliche Belastung von 52.047,40 € für die GKV. Dies wird in Tabelle 3-25 durch einen Abgleich der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ermittelt. Insgesamt setzt sich der Differenzbetrag aus den Jahrestherapiekosten für Pertuzumab Roche und den dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Leistungen zusammen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Herleitung der Behandlungsanteile

Die Zielpopulation für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Im Abschnitt 3.2.4 wird die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018 mit 1.635 bis 3.979 Patienten angegeben.

In den folgenden Abschnitten wird eine Abschätzung der real zu erwartenden Behandlungsanteile mit Pertuzumab Roche im neuen Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebses mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) getroffen. Ausgehend von der GKV-Zielpopulation für 2018 werden Patientengruppen in Abzug gebracht, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für Pertuzumab Roche in Frage kommen bzw. stationär behandelt werden.

Aktuelle Versorgungssituation

Für die neue adjuvante Anwendung von Pertuzumab Roche in der Therapie erwachsener Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ist zu beachten, dass die Patienten grundsätzlich für eine systemische Chemotherapie geeignet sein müssen, da Pertuzumab Roche immer in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie zu geben ist. Ferner ist zu beachten, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen gegen Pertuzumab Roche oder einen der Kombinationspartner von Pertuzumab Roche, Therapieabbrüchen oder fehlendem Einverständnis der Patienten nicht mit Pertuzumab Roche behandelt werden könnte. Darüber hinaus müssen sich die Patienten in einem adäquaten Allgemeinzustand befinden.

Für die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in der Adjuvanz sind Kontraindikationen gegen Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche sowie gegen die Chemotherapien Docetaxel, Paclitaxel, FEC/FAC, EC/AC und Carboplatin zu berücksichtigen. Für alle genannten Arzneimittel gehören hierzu die Überempfindlichkeit

gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, sowie Schwangerschaft und Stillzeit. [1, 12, 16-22]

Neben der vorgenannten Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Arzneimittels ist Trastuzumab Roche kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Ruhedyspnoe, die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigen. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Trastuzumab Roche beziehen sich auf Patienten mit kardialer Dysfunktion (Myokardinfarkt, medizinisch behandlungsbedürftige Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese oder bestehende KHI (NYHA II-IV), LVEF < 55 %, andere Kardiomyopathien, medizinisch behandlungsbedürftige kardiale Arrhythmie, klinisch signifikante Herzklappenerkrankung, schlecht kontrollierbare Hypertonie und hämodynamisch relevanter Perikarderguss). Diese wurden in Studien mit Trastuzumab Roche nicht untersucht. Deshalb kann die Behandlung mit Trastuzumab Roche bei diesen Patienten nicht empfohlen werden. [12]

Paclitaxel und Docetaxel dürfen nicht bei Patienten mit weniger als 1.500 neutrophilen Granulozyten pro Mikroliter sowie ebenfalls nicht bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen angewendet werden. [17, 18]

Für das EC- bzw. AC-Regime sind die Gegenanzeigen aller Chemotherapiebestandteile (Epirubicin oder Doxorubicin und Cyclophosphamid) zu berücksichtigen. Für alle diese Medikamente besteht eine Kontraindikation für Patienten mit bestehender Knochenmarksdepression/-suppression sowie mit einer aktiven/floriden systemischen Infektion. Sowohl bei Epirubicin als auch bei Doxorubicin ist auf schwere Leberfunktionsstörungen zu achten. Epirubicin und Doxorubicin dürfen bei Patienten mit bestehender oder vorangegangener Einschränkung der Herzfunktion, wie z.B. schwerer Arrhythmie, schwerer Myokardinsuffizienz oder kürzlichem Myokardinfarkt, nicht verabreicht werden. Cyclophosphamid ist zudem bei Patienten mit Blasenentzündung (Zystitis) und Harnabflussbehinderungen kontraindiziert. [20-22]

Für das FEC- bzw. FAC-Regime sind zusätzlich zu sämtlichen für das EC- bzw. AC-Regime (Epirubicin oder Doxorubicin und Cyclophosphamid) genannten Gegenanzeigen jene für 5-Fluorouracil zu berücksichtigen. 5-Fluorouracil ist kontraindiziert bei schweren Blutbildveränderungen. [19-22]

Die Chemotherapiekombination mit Carboplatin ist bei Patienten mit schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min), bei blutenden Tumoren sowie bei bestehender schwerer Knochenmarksdepression kontraindiziert. [16]

Generell müssen alle Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen der Kombinationspartner von Pertuzumab Roche aus den jeweiligen Fachinformationen beachtet werden. [12, 16-22]

Eine von Roche beauftragte internationale Dokumentation zur Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormorezeptor-negativ) zeigt, dass in Deutschland von n = 351 von Januar bis September 2017 dokumentierten Patienten mit adjuvanter systemischer Therapie 95 % eine Chemotherapie erhielten. [34] Daher geht Roche davon aus, dass auch zukünftig ca. 5 % der Patienten mit primärem Brustkrebs aufgrund von Kontraindikationen, schlechtem Allgemeinzustand oder Ablehnung der Therapie keine Chemotherapie erhalten. Wendet man den Anteil von 95 % auf die Zielpopulation von Pertuzumab Roche für das Jahr 2018 an, bleiben zwischen 1.554 und 3.780 Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie in Frage kommen.

Informationen zum Anteil der Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormorezeptor-negativ), die im deutschen Versorgungsalltag adjuvant mit Chemotherapie und Trastuzumab Roche versorgt werden, liefert eine weitere von Roche beauftragte Patientendokumentation. Die gepoolten Daten dreier Erhebungen zwischen Mai 2016 und April 2017 zeigen, dass in Deutschland durchschnittlich 93 % der adjuvant mit Chemotherapie behandelten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormorezeptor-negativ) diese in Kombination mit Trastuzumab Roche erhalten. [35] Im Umkehrschluss geht Roche davon aus, dass auch zukünftig ca. 7 % dieser Patienten aufgrund von Kontraindikationen, schlechtem Allgemeinzustand oder Ablehnung der Therapie kein Trastuzumab Roche als Kombinationspartner zur Chemotherapie erhalten. Damit reduziert sich die Zahl der Patienten, die für das Jahr 2018 für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Frage kommen, auf 1.445 bis 3.516 Patienten.

Zukünftige Versorgungssituation

Laut Fachinformation liegen für Pertuzumab Roche neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels keine weiteren Kontraindikationen vor. [1] Da durch die Kombinationspartner von Pertuzumab Roche sämtliche Kontraindikationen des zu bewertenden Arzneimittels bereits ausgeschlossen sein müssen, wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen verbunden mit Pertuzumab Roche eingeschränkt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch dennoch einen Teil der Behandlung erhalten, sodass der Versorgungsanteil mit Pertuzumab unterschätzt würde, rechnete man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation heraus. Zum anderen wurden viele Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen, dass die Zielpopulation auf Patienten mit Eignung für eine Therapie mit Trastuzumab Roche, Chemotherapien, Paclitaxel, Docetaxel, FEC/FAC bzw. EC/AC und Carboplatin eingeschränkt wurde.

Patientenpräferenzen hinsichtlich eines Medikamentes sind in der Phase-III-Zulassungsstudie APHINITY nicht untersucht worden. Die Anzahl der Patienten, die eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche ablehnen, lässt sich nicht einschätzen.

Die Schätzung der Pertuzumab Roche Behandlungsanteile basiert auf internen Annahmen von Roche. Es wird davon ausgegangen, dass in den ersten zwölf Monaten nach Zulassung ca. 64 % der in Frage kommenden erwachsenen GKV-Patienten, mit HER2-positivem adjuvant behandeltem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie behandelt werden. Dies entspricht einer Zahl zwischen 925 und 2.250 Patienten.

Auf Basis der Patientendokumentation, die im Auftrag von Roche in Deutschland durchgeführt wurde, erhielten 97 % der Patienten mit frühem Brustkrebs eine ambulante Therapie. Es ist zu erwarten, dass eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche unverändert überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Applikation erfolgt als Infusion alle 3 Wochen und die Patienten benötigen wie bei der ZVT in der aktuellen Versorgungssituation zumeist keine stationäre Versorgung. Überträgt man daher diese Verteilung auf den oben hergeleiteten Versorgungsanteil mit Pertuzumab Roche, werden im Jahr 2018 somit 897 bis 2.183 Patienten im ambulanten Bereich mit Pertuzumab Roche behandelt (siehe auch Tabelle 3-26). [35]

Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten aus der Zielpopulation, die in den ersten 12 Monaten nach Zulassung voraussichtlich adjuvant mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie behandelt werden

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	1.635 - 3.979
Eignung für Chemotherapie (95 %)	1.554 - 3.780
Trastuzumab Roche Behandlungsrate (93 %)	1.445 - 3.516
Behandlungsanteil mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie für 2018 (64 %)	925 - 2.250
davon ambulant (97 %)	897 - 2.183
davon stationär (3 %)	28 - 68
*Für die Abschätzung des Versorgungsanteils im Kapitel 3.3.6 wurde die finale Schätzgröße auf- bzw. abgerundet.	

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

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird als in Abschnitt 3.2.4 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die

Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

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			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	98.353,71 €- 100.181,91 €	88.223.277,87 €- 218.697.109,53 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	98.920,34 €- 100.748,54 €	88.731.544,98 €- 219.934.062,82 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	101.238,42 €	90.810.858,43 €- 221.003.460,38 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	101.805,05 €	91.319.125,54 €- 222.240.413,67 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Docetaxel <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	105.165,86 €- 106.994,06 €	94.333.776,42 €- 233.568.032,98 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Docetaxel <i>Epirubicin (E)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	104.586,03 €- 106.414,23 €	93.813.668,91 €- 232.302.264,09 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	108.050,57 €	96.921.356,98 €- 235.874.383,83 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) <i>Epirubicin (E)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	107.483,94 €	96.413.089,87 €- 234.637.430,54 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q3w) <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	105.336,16 €- 106.542,85 €	94.486.532,65 €- 232.583.037,18 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Pertuzumab Roche Trastuzumab Roche ² Docetaxel Carboplatin Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	102.109,25 €	91.591.997,25 €- 222.904.492,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u> Trastuzumab Roche ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	46.306,31 - 48.134,51 €	41.536.760,07 - 105.077.635,33 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u> Trastuzumab Roche ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	46.872,94 - 48.701,14 €	42.045.027,18 - 106.314.588,62 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	49.191,02 €	44.124.340,63 - 107.383.986,18 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) ¹ Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	49.757,65 €	44.632.607,74 - 108.620.939,47 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Trastuzumab Roche ² Docetaxel Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	53.118,46 - 54.946,66 €	47.647.258,62 - 119.948.558,78 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Trastuzumab Roche ² Docetaxel Epirubicin (E) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	52.538,63 - 54.366,83 €	47.127.151,11 - 118.682.789,89 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	56.003,17	50.234.839,18 - 122.254.909,63 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q1w) <i>Epirubicin (E)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	55.436,54	49.726.572,07 - 121.017.956,34 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab Roche ² Paclitaxel (q3w) <i>Doxorubicin (A)</i> ¹ <i>Cyclophosphamid (C)</i> ¹ Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	53.288,76 - 54.495,45 €	47.800.014,85 - 118.963.562,98 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Trastuzumab Roche ² Docetaxel Carboplatin Zusätzliche GKV-Leistungen	Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	50.061,85 €	44.905.479,45 € 109.285.018,55 €
q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich ^a Die Summe der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro wurde auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden hier die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen nur unter Berücksichtigung der tatsächlichen Versorgungsanteile (Tabelle 3-26) mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ¹ Die Kosten der initialen Anthrazyklin-Therapie werden zur Vollständigkeit dargestellt. Diese fallen vor der erstmaligen Gabe von Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche an. Da sich diese Kosten bei einer Subtraktion mit der Vergleichstherapie herauskürzen (siehe Tabelle 3-25) fließen sie an dieser Stelle in die Gesamtkostenbetrachtung ein. ² Es werden ausschließlich die Kosten von Trastuzumab Roche (Herceptin [®]) berücksichtigt. Mangels Substituierbarkeit (in der Kombination mit Pertuzumab Roche) und der unklaren Bedeutung im Versorgungsalltag ist biosimilares Trastuzumab nicht Gegenstand der Betrachtung.			

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die ZVT (gerundet auf 2 Ziffern nach dem Komma) wurden in Abschnitt 3.3.5 dargestellt. Die oben in der Tabelle 3-27 dargestellten Kosten beziehen sich auf die Gesamtpopulation von 897 bis 2.183 ambulant behandelte Patienten.

Da die Anzahl der ambulant behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile geringer ausfällt als die potenzielle Patientenpopulation (Abschnitt 3.2.4), sind auch die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt entsprechend geringer, als die in Abschnitt 3.3.5 (Angaben zu Jahrestherapiekosten) dargestellten Werte.

Die Kalkulation auf Basis der Versorgungsanteile unterstellt, dass in den ersten Monaten nach Zulassung insgesamt 64 % der Patienten, die für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, auch tatsächlich entsprechend behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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) bzw. auf der Homepage des jeweiligen Herstellers zu finden ist. [1, 12, 16-22]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von Pertuzumab Roche und der relevanten Vergleichstherapie Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel bzw. Paclitaxel als unzureichend eingestuft. Aus diesem Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus, Dosierung pro kg und Dosierung pro m² verwendet. Analog wurde für Carboplatin und FEC oder EC bzw. FAC oder AC vorgegangen. Zur Definition der „Durchschnittspatientin“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. [26, 27]

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: 15. April 2018). [31] 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. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wird der in der Lauer-Taxe vom 15. April 2018 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). [31] Die Kosten pro mg werden in diesem Zusammenhang nicht gerundet, um möglichst exakte Werte zu erhalten.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel bzw. Paclitaxel sowie FEC oder EC bzw. FAC oder AC und Carboplatin durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Wenn spezifische Angaben sowohl in den Fachinformationen als auch in den Leitlinien fehlten, wurden basierend auf dem CSR der APHINITY Studie 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: 15. April 2018) berechnet. [31]

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2018. [32]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab Roche ist Verwurf nicht relevant. Für das Rückgrat der Therapie mit Pertuzumab Roche bestehend aus Trastuzumab Roche, Docetaxel oder Paclitaxel sowie für 5-Fluorouracil, Epirubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Carboplatin bzw. für die verschiedenen Therapieschemata der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird kein Verwurf berücksichtigt. Daher ergeben sich die Kosten je Arzneimittel aus der verbrauchten Anzahl an Packungen (bei Pertuzumab Roche) bzw. aus der verbrauchten Anzahl an mg (bei allen anderen Arzneimitteln).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Für Abschnitt 3.3.6 wurden mehrere Datenquellen bezüglich ihrer Eignung für die Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation untersucht. Die hier zitierten Dokumentationen „Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer“ und „Therapiemonitor Mammakarzinom“ wurden ausgewählt, da Roche nur aus diesen Quellen Daten im benötigten Detailgrad zur Verfügung stehen, um Angaben zu relevanten Versorgungsanteilen zu machen. Außerdem enthalten diese beiden Quellen Patientendokumentationen sowohl von Gynäkologen als auch von Onkologen, jeweils aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich. Somit wird das gesamte Spektrum behandelnder Einrichtungen abgebildet. Methodik und Repräsentativität der beiden hier verwendeten Patientendokumentationen werden detaillierter bei den jeweiligen Referenzen dargestellt. [34, 35]

Aktuelle Versorgungssituation und Herleitung der Behandlungsanteile mit Pertuzumab

Kontraindikationen

Kontraindikationen für Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. [1, 12] Angaben zu Kontraindikationen gegen Docetaxel und Paclitaxel, FEC/FAC und EC/AC sowie Carboplatin wurden jeweils aus einer Fachinformation stellvertretend für alle Arzneimittel mit diesem Wirkstoff entnommen. [16-22]

Aktuelle Versorgungssituation

Die Annahmen zum Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, die keine Chemotherapie erhalten, basieren auf den Ergebnissen der „Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer“ Dokumentation. [34] Diese ist die einzige Roche 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 dreier von KantarHealth durchgeführten Erhebungswellen aus dem Jahr 2017 zugrunde gelegt (Welle 1: Q1/2017; Welle 2: Q2/2017; Welle 3: Q3/2017).

Der Anteil der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie innerhalb der Zielpopulation, die kein Trastuzumab Roche erhielten wurde dem „Therapiemonitor Mammakarzinom“ entnommen [35]

Aufteilung ambulant/stationär

Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen ebenfalls aus der Patientendokumentation „Therapiemonitor Mammakarzinom“. [35]

Methodik der Dokumentation „Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer“ [34]

Der „Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer“ ist eine internationale Patientendokumentation, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG durch KantarHealth in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es, den Status-Quo der Behandlung beim frühen, nicht-metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom zu erfassen. Für die im Rahmen des vorliegenden Dossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse dreier von KantarHealth durchgeführten Wellen aus dem Jahr 2017 zugrunde gelegt. Insgesamt wurden $n = 105$ bzw. jeweils $n = 108$ internistische Onkologen und Gynäkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich in Deutschland befragt. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentiert dabei retrospektiv mindestens drei und maximal zwölf Patientenfälle mit frühem, nicht-metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, für die eine medikamentöse Therapie innerhalb der vorangegangenen 3 Monate eingeleitet wurde. In den drei Erhebungswellen wurden für Deutschland zwischen $n = 80$ und $n = 167$ Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) dokumentiert.

Die Rekrutierung der Ärzte erfolgte randomisiert durch KantarHealth. Durch die Vorgabe von Quoten für die Fachrichtung und den Behandlungssektor soll gewährleistet werden, dass aus allen Behandlungsbereichen Ärzte in die Stichprobe einbezogen wurden.

Methodik des „Therapiemonitor Mammakarzinom“ [35]

Der „Therapiemonitor Mammakarzinom“ ist eine Dokumentation von Patientenfällen in Deutschland, die mit Unterstützung der Roche Pharma AG von der MMF GmbH durchgeführt wird (Erhebungszeitraum jeweils ein Monat). Erfasst werden die aktuelle Behandlungssituation beim neo-/adjuvanten und metastasierten Mammakarzinom (Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie) sowie alle abgeschlossenen Behandlungsschritte der Vortherapie. Bei der Erhebungswelle Welle 1 2016 haben $n = 291$ Einrichtungen teilgenommen und in den beiden Folgewellen $n = 192$ und $n = 190$ Einrichtungen. Darunter befinden sich Gynäkologen und Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich. Jedes teilnehmende Zentrum hat dabei nach einem bestimmten Schlüssel - ausgehend von einem Stichtag - konsequent zeitlich rückwärts die jeweils letzten Patientinnen unter neo-/adjuvanter bzw. metastasierter Therapie dokumentiert. 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. Im Rahmen der Erhebungswelle W1 2016 wurden auf diese Weise insgesamt 1.923 Patientenfälle darunter 733 mit frühem Brustkrebs erfasst.

Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen klinischen Abteilungen und Versorgungsstufen sowie niedergelassenen Praxen erfolgt dabei auf Basis einer zweijährlich der Erhebung vorangehenden Zentrumsbefragung der MMF GmbH zur Versorgungsstruktur (Erhebungsphase I). Hierbei werden alle Einrichtungen, die mit der Therapie des Mammakarzinoms in

Deutschland befasst sind, unabhängig von ihrer Teilnahme an der Haupterhebung (Erhebungsphase II), bezüglich der Quartalsprävalenzen in ihrer Einrichtung befragt. Die Auswertungsergebnisse der Zentrumsbefragung bestimmen dann die Zuweisung von zu dokumentierenden Fällen auf die verschiedenen Einrichtungstypen, Versorgungsstufen und Regionen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die dokumentierten Daten die realen Versorgungsverhältnisse widerspiegeln. Die Versorgungsstruktur wurde zuletzt in Welle 1 2016 erhoben.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche. Perjeta®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 07.06.2018]. 2018.

2. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/22098/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Kanjinti. trastuzumab [online]. Stand: 03.2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004361/WC500246366.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

3. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/532508/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Ontruzant. trastuzumab [online]. Stand: 09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004323/WC500234791.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2017.

4. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/774782/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Herzuma. trastuzumab [online]. Stand: 12.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002575/WC500240426.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2017.

5. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0 - Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 12.2017. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.

6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.

7. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2018 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL

COMPREHENSIVE CANCER NETWORK[®], NCCN[®], NCCN GUIDELINES[®], and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

9. Tolaney, S. M., Barry, W. T., Dang, C. T., Yardley, D. A., Moy, B. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 134-41.

10. Jones, S. E., Collea, R., Paul, D., Sedlacek, S., Favret, A. M. et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1121-8.

11. F. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report – BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939g - A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. July 2017. Stand: 07.2017. 2017.

12. Roche. Herceptin[®] i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-032 Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs. Stand: 30.06.2016. 2016.

14. Jantschak, F. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta(R)) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der Einreichung zur Zulassung bei der EMA. 2017.

15. Vosgerau, U. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der laufenden Zulassungserweiterung bei der EMA. 2018.

16. Accord Healthcare. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf [Zugriff: 06.03.2018]. 2015.
17. Accord Healthcare. Paclitaxel Accord® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2017. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/2017_PDFs/FI_Paclitaxel_Accord_13_09_2017.pdf [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
18. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2018. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/2018/FI_Docetaxel_Stand_012018.PDF [Zugriff: 22.04.2018]. 2018.
19. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 06.03.2018]. 2015.
20. Bendalis. BENDAEPi 2 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 22.04.2018]. 2014.
21. Accord Healthcare. Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2017. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/2018/FI_Doxorubicin_Stand_112017.pdf [Zugriff: 22.04.2018]. 2017.
22. Ribosepharm. Ribofluor®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.
23. Fricke, U., Günther, J., Zawinell, A., Zeidan, R., WiDO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. Stand: 05.2017. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 27.07.2017]. 2017.
24. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A., WiDO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 05.2017. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 07.08.2017]. 2017.

25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L Antineoplastic and Immunomodulating Agents [online]. Stand: 12.2017. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01X&showdescription=yes [Zugriff: 22.04.2018]. 2017.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Durchschnittliche Körpermaße der weiblichen Bevölkerung im Jahr 2013 in Deutschland [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D [Zugriff: 27.07.2017]. 2013.
27. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11.
28. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 – Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. Stand: 03.2016. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_Anlagenubersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf [Zugriff: 07.11.2017]. 2016.
29. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S.3214) geändert worden ist [online]. Stand: 17.08.2017. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [Zugriff: 22.04.2018]. 2017.
30. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [online]. Stand: 20.06.2013. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf [Zugriff: 22.04.2018]. 2013.
31. Lauer-Fischer. WEBAPO LAUER-Taxe zu Dexamethason Galen (8 mg Tabletten), Dexamethason TAD (20mg Tabletten), Docetaxel Accord (160 mg/8 ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung), Bendaepi (2 mg/ml Injektionslösung 200 mg), Carboplatin Accord 10 mg/ml 600 mg Infusionslösungskonzentrat), Perjeta (420 mg Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung), Ribofluor (50 mg/ml Injektionslösung), Herceptin (150 mg Trockensubstanz ohne Infusionslösungen), Herceptin (600mg/ 5ml Injektionslösung i.e. Dsfl), Paclitaxel Accord (6 mg/ml, 100 mg/16,7 ml Infusionslösungskonzentrat); Doxorubicin (2 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung 200 mg), Endoxan (1 g Pulver z. Herstellung e. Injektionslg.), Emesan (Diphenhydramin 50 mg Tabletten), Ranitic (Inf.-Lsg.-Konz.), Neulasta (6 mg Inj.-Lsg.Fertigspr.m.autom.Nadels.) [online]. Stand: 15.04.2018. URL:

<http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxa/webapo-infosystem/> [Zugriff: 22.04.2018]. 2018.

32. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 04/2018 [online]. Stand: 04.2018. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff: 22.04.2018]. 2018.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf [Zugriff: 08.03.2018]. 2016.

34. Kantar Health. Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer. 2017.

35. MMF-Marktforschung GmbH. Therapiemonitor Mammakarzinom. 2017.

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 dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformation zu Perjeta entnommen. [1, 2] Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Perjeta darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Perjeta sollte von medizinischem Fachpersonal, 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 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 einem Verhältnis von $\geq 2,0$, der 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 ist den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests zu entnehmen.

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, jeweils über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden. Eine Beobachtungszeit von 30 - 60 Minuten nach Abschluss jeder Infusion wird empfohlen. Diese Beobachtungszeit sollte vor jeder anschließenden Infusion von Trastuzumab oder Chemotherapie abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Perjeta und Trastuzumab sind nacheinander in beliebiger Reihenfolge zu verabreichen und nicht im gleichen Infusionsbeutel zu mischen. Wenn Trastuzumab zusammen mit Perjeta verabreicht wird, wird empfohlen, eines der nachfolgenden 3-wöchigen Schemata für die Verabreichung von Trastuzumab anzuwenden:

- intravenöse Infusion mit einer Initialdosis von Trastuzumab 8 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen

oder

- Injektion einer subkutanen Fixdosis von Trastuzumab (600 mg) alle 3 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

Bei Patienten, die ein Taxan erhalten, sind Perjeta und Trastuzumab vor dem Taxan zu verabreichen.

Wenn Docetaxel zusammen mit Perjeta verabreicht wird, kann mit einer Docetaxel Dosis von 75 mg/m² begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m² gesteigert werden, abhängig vom ausgewählten Schema und der Verträglichkeit der Initialdosis. Alternativ kann Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m² alle 3 Wochen verabreicht werden, ebenfalls abhängig vom ausgewählten Schema. Wird ein carboplatinbasiertes Schema angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Docetaxel durchgängig 75 mg/m² (keine Dosissteigerung). Wenn im adjuvanten Setting eine Verabreichung zusammen mit Perjeta erfolgt, beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 80 mg/m² einmal wöchentlich über 12 wöchentliche Zyklen.

Bei Patienten, die eine anthrazyklinbasierte Therapie erhalten, sind Perjeta und Trastuzumab nach Abschluss der vollständigen Anthrazyklintherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Metastasierter Brustkrebs

Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu verabreichen. Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird.

Brustkrebs im Frühstadium

Im neoadjuvanten Setting ist Perjeta über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1).

Im adjuvanten Setting ist Perjeta in Kombination mit Trastuzumab für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Die Behandlung sollte eine anthrazyklin- und/oder eine taxanbasierte Standardchemotherapie einschließen. Perjeta und Trastuzumab sind an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollten auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.

Verspätete oder versäumte Dosen

Für Empfehlungen bezüglich verspäteter oder versäumter Dosen, siehe Tabelle 3-28.

Tabelle 3-28: Empfehlungen bezüglich verspäteter oder versäumter Dosen

Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen	Perjeta	Trastuzumab	
		intravenös	subkutan
< 6 Wochen	Die 420 mg Dosis Pertuzumab ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten. Anschließend zum ursprünglich geplanten Schema zurückkehren.	Die intravenöse 6 mg/kg Dosis Trastuzumab ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten. Anschließend zum ursprünglich geplanten Schema zurückkehren.	Die Fixdosis von 600 mg Trastuzumab subkutan ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten.
≥ 6 Wochen	Die 840 mg Initialdosis Pertuzumab ist als 60-minütige Infusion erneut zu verabreichen, gefolgt von einer intravenösen Erhaltungsdosis von 420 mg alle 3 Wochen.	Die intravenöse Initialdosis von 8 mg/kg Trastuzumab ist als etwa 90-minütige Infusion erneut zu verabreichen, gefolgt von einer intravenösen Erhaltungsdosis von 6 mg/kg alle 3 Wochen.	

Dosisanpassungen

Eine Dosisreduktion von Perjeta oder Trastuzumab wird nicht empfohlen. Zu Einzelheiten bezüglich Trastuzumab siehe entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).

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 und anderen Chemotherapeutika sind den entsprechenden SmPCs zu entnehmen.

Wenn die Behandlung mit Trastuzumab abgebrochen wird, sollte auch die Behandlung mit Perjeta abgebrochen werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Perjeta und Trastuzumab sind für mindestens 3 Wochen abzusetzen, wenn Zeichen und Symptome auftreten, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen. Perjeta sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für weitere Details).

Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

Die Patienten sollen vor Behandlung eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von ≥ 50 % aufweisen.

Perjeta und Trastuzumab sind für mindestens 3 Wochen abzusetzen, bei

- Absinken der LVEF auf unter 40 %
- einer LVEF von 40 % – 45 % verbunden mit einem Absinken von ≥ 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist, oder auf 40 % – 45 % verbunden mit einer Differenz von < 10 %-Punkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium

Die Patienten sollen vor Behandlung eine LVEF von ≥ 55 % aufweisen (≥ 50 % nach Beendigung der Anthrazyklin-Komponente der Chemotherapie, wenn zutreffend). Perjeta und Trastuzumab sind für mindestens 3 Wochen abzusetzen, bei:

- Rückgang der LVEF auf weniger als 50 % verbunden mit einem Absinken von ≥ 10 %-Punkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf ≥ 50 % gestiegen ist oder eine Differenz von < 10 %-Punkten unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn vorliegt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 und < 65 Jahren wurden keine generellen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Perjeta beobachtet, mit Ausnahme von Diarrhö, die bei Patienten ≥ 65 Jahren mit erhöhter Inzidenz auftrat. Bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Perjeta wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung von Perjeta vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.2 und 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Infusionsreaktionen

Wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Infusion sollte sofort und dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder ein akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel müssen der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)

Ein Absinken der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, so auch bei Perjeta. Die Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVD [kongestive Herzinsuffizienz]) war bei Patienten, die mit Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden höher als bei Patienten, die nur mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden. Patienten, die im Vorfeld Anthrazykline oder eine Strahlentherapie des Brustraums erhalten hatten, können ein höheres Risiko für ein Absinken der LVEF haben. Die Mehrzahl der Fälle symptomatischer Herzinsuffizienz, über die im adjuvanten Setting berichtet wurde, trat bei Patienten mit anthrazyklinbasierter Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Perjeta wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von < 50 % vor der Behandlung; kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) in der Anamnese; Absinken der LVEF auf < 50 % während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z. B. nicht kontrollierte Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von > 360 mg/m² mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.

Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Perjeta und während der Behandlung mit Perjeta in regelmäßigen Abständen (z.B. im neoadjuvanten Setting einmal, im adjuvanten oder metastasierten Setting alle 12 Wochen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben gesunken ist und sich nicht verbessert hat, oder in den nachfolgenden Untersuchungen weiter gesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Perjeta und Trastuzumab abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko.

Vor der Anwendung von Perjeta mit einem Anthrazyklin sollten Risikofaktoren für ein kardiales Ereignis sorgfältig beachtet und gegen die medizinische Notwendigkeit für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise der gegen HER2-gerichteten Wirkstoffe und Anthrazyklinen, kann ein höheres Risiko kardialer Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Perjeta und Anthrazyklinen angenommen werden als bei sequenzieller Anwendung. Die sequenzielle Anwendung von Perjeta (in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan) nach Behandlung mit der Epirubicin- oder Doxorubicin-Komponente vieler anthrazyklinbasierter Schemata, wurde in den Studien APHINITY und BERENICE untersucht. Allerdings sind nur begrenzt

Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Perjeta und Anthrazyklin vorhanden. In der TRYPHAENA Studie wurde Perjeta gleichzeitig mit Epirubicin, als Teil des FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)-Schemas verabreicht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Nur Chemotherapie-naive Patienten wurden behandelt und erhielten niedrige kumulative Dosen von Epirubicin (bis zu 300 mg/m²). In dieser Studie war die kardiale Sicherheit vergleichbar mit der von Patienten, die dasselbe Schema allerdings mit sequenzieller Gabe von Perjeta erhielten (nach FEC-Chemotherapie).

Infusionsreaktionen

Perjeta wurde mit Infusionsreaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion bzw. während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Perjeta empfohlen. Wenn eine bedeutende 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. Bei Patienten mit schweren Infusionsreaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erwogen werden. Die klinische Beurteilung sollte darauf beruhen, wie schwer die vorangegangene Reaktion und wie das Ansprechen auf die Behandlung der Nebenwirkung war (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Bei klinischen Prüfungen mit Perjeta wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Perjeta muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Perjeta, 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In der CLEOPATRA Studie bei metastasiertem Brustkrebs war der Nadir der Neutrophilenzahl bei Patienten, die mit Perjeta behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich. Bei Patienten, die mit Perjeta behandelt wurden, war die höhere Inzidenz febriler Neutropenien mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhö assoziiert. Eine symptomatische Behandlung der Mukositis und der Diarrhö sollte in Erwägung gezogen werden. Nach Absetzen von Docetaxel wurden keine Ereignisse von febriler Neutropenie berichtet.

Diarrhö

Perjeta kann schwere Diarrhö hervorrufen. Diarrhö tritt am häufigsten während einer gleichzeitigen Therapie mit Taxanen auf. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können ein größeres Risiko für das Auftreten von Diarrhö haben als jüngere Patienten (< 65 Jahre). Eine Diarrhö sollte gemäß klinischer Praxis und Richtlinien behandelt werden. Eine frühe Intervention mit Loperamid, Flüssigkeit und Elektrolytersatz ist, insbesondere bei älteren Patienten und im Falle von schwerer oder länger andauernder Diarrhö, in Erwägung zu ziehen. Wenn keine Verbesserung des Zustandes des Patienten erreicht werden kann, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Pertuzumab in Erwägung gezogen werden. Wenn die Diarrhö unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Pertuzumab wieder aufgenommen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs 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. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus den NEOSPHERE und APHINITY Studien bestätigt.

In fünf Studien wurde die Wirkung von Pertuzumab auf die PK gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen (Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Capecitabin, Carboplatin und Erlotinib) 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

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Perjeta 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Perjeta 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 Perjeta für die Mutter, die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Fertilität

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. Aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Cynomolgus-Affen, konnten keine definitiven Schlussfolgerungen bezüglich Nebenwirkungen auf männliche Fortpflanzungsorgane gezogen werden. Bei Exposition von geschlechtsreifen weiblichen Cynomolgus-Affen gegenüber Pertuzumab wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf Grundlage von berichteten Nebenwirkungen hat Perjeta keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Infusionsreaktionen sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

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.

Inkompatibilitäten

Glukoselösung (5%ig) sollte nicht zur Verdünnung von Perjeta 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

2 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.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Perjeta 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.

Perjeta ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden. 14 ml Konzentrat von Perjeta sollte aus der Durchstechflasche aufgezogen und in 250 ml PVC oder nicht-PVC Polyolefin Infusionsbeuteln mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung für die Initialdosis, für die zwei Durchstechflaschen benötigt werden, ca. 3,02 mg Pertuzumab (840 mg/278 ml) und für die Erhaltungsdosis, für die eine Durchstechflasche benötigt wird, ca. 1,59 mg Pertuzumab (420 mg/264 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 (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

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

Perjeta ist kompatibel mit Polyvinylchlorid (PVC) oder nicht-PVC Polyolefin-Beuteln, einschließlich Polyethylen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen. Diese sind im Folgenden beschrieben: [dt. EPAR Product Information [online]]

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
MO28047 (PERUSE) Eine multizentrische, offene, einarmige Studie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan als Erstlinientherapie bei Patienten mit HER2-positivem, fortgeschrittenem (metastasiertem oder lokal rezidivierendem) Brustkrebs	September 2020

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

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

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

Der vorliegende European Public Assessment Report (EPAR) – Product Information enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Pertuzumab. [1]

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans [3]

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen / Anaphylaxie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation (unter dem Punkt “Infusionsreaktionen” und “Hypersensitivitätsreaktionen / Anaphylaxie”) werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Keine.
Kongestive Herzinsuffizienz / Linksventrikuläre Dysfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.2 (unter dem Punkt „Linksventrikuläre Dysfunktion“) und Abschnitt 4.4 (unter dem Punkt „Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)“) der Fachinformation werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten PERUSE-Studie (MO28047)
Diarrhö Grad ≥ 3	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation (unter dem Punkt "Diarrhö") werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Keine.
Wichtige potenzielle Risiken		
Oligohydramnie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.6 der Fachinformation („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Global Enhanced PV Pregnancy Program</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten Studie H4621g (MoTHER)
Risiko bezüglich der Fertilität von Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.6 der Fachinformation („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Global Enhanced PV Pregnancy Program</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion</p> <p>Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Keine.
Risiko bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2: “Ältere Patienten”</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen</p> <p>Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation unter dem Punkt “Diarrhö” werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation</p> <p>Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion</p> <p>Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Keine.
Fehlende Wirksamkeit aufgrund von Immunogenität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 5.1 : Pharmakodynamische Eigenschaften unter dem Punkt “Immunogenität”</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Keine.
Fehlende Informationen		
Risiko in Patienten mit kardiovaskulärer Beeinträchtigung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.2 (unter dem Punkt „Linksventrikuläre Dysfunktion“) und Abschnitt 4.4 (unter dem Punkt „Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)“) der Fachinformation werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten PERUSE-Studie (MO28047)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
Risiko bei schwangeren oder stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch empfohlene spezifische klinische Maßnahmen Im Abschnitt 4.6 der Fachinformation („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) werden Empfehlungen zum Risikomanagement zur Verfügung gestellt.</p> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation Rechtsstatus: Perjeta ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Global Enhanced PV Pregnancy Program</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung der kumulativen Daten im PSUR (Periodic Safety Update Report)</p>
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	Keine.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Pertuzumab Roche ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II des (deutschen) EPAR Product Information, Risk-Management-Plan (EU-RMP) und die Fachinformation Perjeta.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche. Pertuzumab: EPAR Product Information. . Stand: 31.05.2018. 2018.
2. Roche. Perjeta[®]: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 07.06.2018]. 2018.
3. Roche. Pertuzumab EU RMP V.10.2. 2018.