

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Neratinib (Nerlynx[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3 A

Erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	68

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (UICC, 8. Auflage)	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms	15
Tabelle 3-3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms.....	16
Tabelle 3-4: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting	18
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2014	20
Tabelle 3-6: Inzidenz des Mammakarzinoms 2010–2014 (Rohe Rate).....	21
Tabelle 3-7: 2- und 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms 2010–2014 (Rohe Rate).....	23
Tabelle 3-8: Inzidenz des Mammakarzinoms (2018–2024).....	24
Tabelle 3-9: 2- und 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms (2018–2024).....	24
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-11: Übersicht über die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-19: 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).....	47
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	49
Tabelle 3-21: Anteil der Zielpopulation, der in den ersten zwölf Monaten nach Markteinführung voraussichtlich mit Neratinib behandelt werden wird	51
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile.....	52

Tabelle 3-23: Änderungen der Nerlynx-Dosis bei Nebenwirkungen.....	55
Tabelle 3-24: Nerlynx-Dosisanpassungen und -Management – allgemeine Toxizitäten ^a	55
Tabelle 3-25: Dosisanpassungen bei Durchfall.....	56
Tabelle 3-26: Dosisanpassung bei Lebertoxizität	57
Tabelle 3-27: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan.....	65
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status	19
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate nach UICC bei Frauen inkl. in situ Karzinome (ICD-10 C50, D05) (2003–2013)	22
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AUC	Area under the curve
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales in-situ Karzinom
DDD	Defined daily dose
DFS	Disease-free survival (Krankheitsfreies Überleben)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
ERBB	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog; Synonym: HER
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Synonym: AST
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Synonym: ALT
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER	Human epidermal growth factor receptor (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; Synonym: ERBB)

Abkürzung	Bedeutung
HR-Status, HR-positiv	Hormonrezeptor-Status, Hormonrezeptor-positiv
ICD	International classification of diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel-67
LCIS	Lobuläres in-situ Karzinom
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
n.b.	Nicht berichtet
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
pCR	pathologische Komplettremission
P-gp	P-Glykoprotein
PgR	Progesteronrezeptor
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal (Obere Grenze des Normbereichs)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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.

Neratinib ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) **beobachtendes Abwarten** festgelegt (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 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Wirkstoff Neratinib in der erweiterten adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms fand am 12.09.2019 statt (Vorgangsnummer 2019-B-163). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 04.11.2019 festgehalten (2).

Im Rahmen dieses Gesprächs legte der G-BA **beobachtendes Abwarten** als zVT im Anwendungsgebiet der erweiterten adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, Human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2, HER2)-überexprimierten/amplifizierten Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist, fest (2). Pierre Fabre folgt dieser Festlegung des G-BA und legt im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Neratinib Daten aus der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ExteNET vor (siehe Modul 4). Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch, dass die zVT beobachtendes Abwarten im Rahmen eines Placebo-Arms umgesetzt werden kann, sofern in der Studie ein den allgemein anerkannten Empfehlungen entsprechendes Untersuchungs- und Follow-Up-Schema in beiden Studienarmen angewandt wird (2). Der Placebo-Arm der Studie ExteNET stellt eine leitlinienkonforme Operationalisierung der zVT beobachtendes Abwarten dar (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 04.11.2019 und der Fachinformation von Neratinib.

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. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx[®] 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2019-B-163. 2019.

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.

Das Mammakarzinom (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] C50) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse, die fast ausschließlich Frauen betrifft. In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 69.871 Personen (69.220 Frauen, 651 Männer) an einem Mammakarzinom (1). Damit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 64 Jahre, rund ein Drittel der Patientinnen ist allerdings bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre (2).

Auch Männer können an einem Mammakarzinom erkranken, allerdings machen sie nur etwa 1% der jährlichen Neuerkrankungen aus (2).

Risikofaktoren

Risikofaktoren für ein Mammakarzinom stellen vor allem eine frühe erste und eine späte letzte Regelblutung sowie Kinderlosigkeit bzw. späte Geburten dar. Auch eine postmenopausale Hormonersatztherapie gilt als Risikofaktor. Darüber hinaus spielen lebensstilbezogene Faktoren wie Alkoholkonsum, Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel nach der Menopause eine Rolle (2). Genetische Faktoren wie Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1, BRCA2, PALB2 oder RAD51C und eine familiäre Häufung sind z. T. mit einem hohen Erkrankungsrisiko verbunden und liegen bei ca. 5% der Neuerkrankungsfälle vor (3).

Symptome und Vorsorge

Symptome wie ein tastbarer Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors einschließlich der sogenannten Orangenhaut (peau d'orange), Einziehung der Haut, Konturveränderungen und Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille oder Rötung und Überwärmung können auf ein Mammakarzinom hinweisen. Allgemeine, unspezifische Symptome wie Gewichtsabnahme und Leistungsminderung fehlen in frühen Stadien und treten erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Eine Metastasierung des Mammakarzinoms kann zu Symptomen wie Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberfunktionsstörung

bei (fortgeschrittener) Lebermetastasierung oder zu neurologischen Symptomen bei zerebraler Metastasierung führen (3).

Frauen zwischen 50 und 69 Jahren haben in Deutschland Anspruch auf ein regelmäßiges Mammografie-Screening (Röntgenuntersuchung der Brust) zur Früherkennung des Mammakarzinoms. Durch diese Maßnahme werden Tumoren vermehrt bereits im Frühstadium entdeckt. Die Diagnoserate des fortgeschrittenen Mammakarzinoms war nach der Einführung des Screenings zwischen 2005 und 2009 kurzzeitig angestiegen und ist seither rückläufig. Seit 2011 liegt die Rate unter dem Anstiegsniveau. Für Männer existiert bislang kein vergleichbares Vorsorgeprogramm (4).

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Prognose der Patienten mit Mammakarzinom wird vor allem durch das Stadium und die Biologie der Erkrankung bestimmt. Mit Hilfe der TNM-Klassifikation lässt sich die Ausbreitung der Erkrankung international einheitlich beschreiben (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Klinische TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (UICC, 8. Auflage)

Stadium	Kurzbeschreibung
T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales in-situ Karzinom
Tis (LCIS)	Lobuläres in-situ Karzinom
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	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	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)

Stadium	Kurzbeschreibung
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen 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 supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
AJCC: American Joint Committee on Cancer; DCIS: Duktales in-situ Karzinom; LCIS: Lobuläres in-situ Karzinom; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: (5)	

Eine Einteilung des Krankheitsverlaufs („Staging“) in die Stadien 0 bis IV erfolgt auf der Basis der TNM-Klassifizierung (8. Auflage) und den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (siehe Tabelle 3-2) (5).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

UICC-Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^a	N0	M0
IB	T0, T1 ^a	N1 mi	M0
IIA	T0, T1 ^a	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1 ^a , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1
a: schließt T1 mi ein UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: (5)			

In Abgrenzung zur palliativen Situation (Stadium IV und nicht-kurativ behandelbare Situationen im Stadium III), werden die Stadien I-III, in denen eine kurative Therapie i.d.R. mittels einer Kombination aus Operation (ggf. plus Strahlentherapie) und einer vorherigen und/oder nachfolgenden systemischen Therapie erfolgen kann, als „frühes Mammakarzinom“ bezeichnet.

Molekulare Subtypen und Prognosefaktoren

Das Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung, die in unterschiedliche molekulare Subtypen aufgeteilt wird, die wiederum mit einer unterschiedlichen Prognose assoziiert sind und über den Therapieansatz entscheiden. Routinemäßig wird bei Vorliegen eines Mammakarzinoms immunhistochemisch auf die Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron sowie auf HER2 getestet (6).

Der Östrogenrezeptor (estrogen receptor, ER) und der Progesteronrezeptor (PgR) stellen hierbei wichtige Biomarker dar. Das Wachstum Hormonrezeptor-positiver (HR-positiver) Tumoren, also Tumoren mit einer erhöhten Anzahl an Hormonrezeptoren auf der Zelloberfläche, erfolgt hormonabhängig. Durch eine antihormonelle Therapie kann dieses Wachstum gebremst werden. Ein HR-positiver Status ist mit einer im Vergleich zum HR-negativen Status günstigeren Prognose verbunden (6, 7).

Ein weiterer wichtiger Biomarker ist der Wachstumsfaktorrezeptor HER2, der – wie EGFR (HER1), HER3 und HER4 – zur ERBB-Familie von membranständigen Tyrosin-Kinase-Rezeptoren gehört (8). Der onkogene Effekt von HER2 ist auf eine erhöhte Aktivierung nachgeschalteter Signalkaskaden zurückzuführen. So führt die Genamplifikation bzw. die Überexpression des Rezeptors auf der Zelloberfläche zu einer gesteigerten Proliferationsrate bei gleichzeitiger Hemmung der Apoptose und führt so zu einem vermehrten Tumorwachstum (8, 9). Eine Überexpression von HER2 ist bei etwa 15-20% der Patienten mit Mammakarzinom nachweisbar und ohne zielgerichtete anti-HER2-Therapie mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (10-12).

Zusätzlich zu den verschiedenen Rezeptoren wird auch der Proliferationsmarker Antigen Ki (Kiel)-67 zur Klassifizierung des Tumors verwendet. Dieses nukleäre Protein gibt Auskunft über die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Bislang gibt es keine international validierten Grenzwerte für diesen Marker; daher sollte dieser nur bei sehr niedrigen oder hohen Werten in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden (3, 6).

Anhand der Biomarker ER, PgR, HER2 und Ki-67 lassen sich die in Tabelle 3-3 dargestellten vier molekularen Subtypen des Mammakarzinoms definieren.

Tabelle 3-3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Molekularer Subtyp		Definition
Luminal A		ER- und/oder PgR-positiv; HER2-negativ; Ki-67 niedrig
Luminal B	HER2-negativ	ER- und/oder PgR-positiv; HER2-negativ; Ki-67 hoch
	HER2-positiv	ER- und/oder PgR-positiv; HER2-positiv; Ki-67 hoch oder niedrig
HER2 enriched		ER- und PgR-negativ; HER2-positiv
Basal like (auch: triple negative)		ER-, PgR- und HER2-negativ
ER: Östrogenrezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; Ki-67: Kiel-67; PgR: Progesteronrezeptor Quelle: (3)		

Zielpopulation

Die vorliegende Nutzenbewertung zum pan-HER-Inhibitor Neratinib bezieht sich entsprechend der Zulassung des Medikaments auf erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem Mammakarzinom in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (13). Die Zielpopulation umfasst somit erwachsene Patienten mit Mammakarzinom des HER2-positiven Luminal B-Subtyps in den kurativ therapierbaren Stadien I bis III (Stadieneinteilung nach UICC, 8. Auflage). Die Patienten der Zielpopulation müssen eine Trastuzumab-basierte Therapie im adjuvanten Setting erhalten haben und nicht später als ein Jahr nach deren Abschluss mit der Neratinib-Therapie beginnen. Für Patienten in dieser Therapiesituation steht neben Neratinib keine weiterführende Therapie zur Verfügung. Neratinib ermöglicht somit die neue Therapieoption der extendierten Adjuvanz (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.2).

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.

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms konsistent eine Therapie mit Trastuzumab, eingebettet in ein Chemotherapie-Regime (3, 5, 14-17). Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Domäne von HER2 bindet und somit die nachfolgende Signaltransduktion unterbindet (18). Die Therapie mit Trastuzumab erfolgt über einen Zeitraum von einem Jahr und wird entweder zeitgleich mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel oder Docetaxel und Carboplatin) oder sequenziell im Anschluss an ein Therapieregime mit einem Anthrazyklin (Doxorubicin und Cyclophosphamid) gegeben. Zu den Nebenwirkungen von Trastuzumab zählen kardiale Dysfunktion, Infusionsreaktionen, Hämatotoxizität (v. a. Neutropenie), Infektionen und pulmonale Nebenwirkungen (18). Besonders belastend für die Patienten sind zudem die hinzukommenden Nebenwirkungen der Chemotherapie, die zu einer verringerten Lebensqualität führen (19). So können bei einer Therapie mit einem Taxan Nebenwirkungen wie Anämie, Alopezie, Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Asthenie, Neurotoxizität, Neutropenie und Arthralgie oder Myalgie auftreten (20, 21). Bei der Therapie mit einem Anthrazyklin können Nebenwirkungen wie Alopezie, Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Mukositis, Leberfunktionsstörungen, Zystitis, Kardiotoxizität und Myelosuppression auftreten (22, 23).

Für Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko (Nodal-positiv und/oder HR-negativ) ist eine duale Blockade von HER2 mit Trastuzumab und Pertuzumab indiziert (3, 14-17). Pertuzumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der an HER2 bindet, allerdings an ein anderes Epitop als Trastuzumab (24). Dadurch bietet die Kombination beider Wirkstoffe eine stärkere HER2-Blockade und resultiert in einer verstärkten Antitumoraktivität (25, 26). Zu den häufigsten Nebenwirkungen während einer Therapie mit Pertuzumab zählen Diarrhoe, Alopezie, Übelkeit, Fatigue, Neutropenie und Erbrechen (27).

Liegt bei dem Patienten zudem ein positiver HR-Status vor, wird unter Berücksichtigung des Menopausenstatus zusätzlich eine endokrine Therapie empfohlen (3, 5, 14, 15, 17). Für Männer und prämenopausale Frauen soll eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre erfolgen, ggf. mit einer gleichzeitigen Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge. Patientenindividuell kann eine Verlängerung der Therapie um weitere fünf Jahre erwogen werden. Für postmenopausale Frauen stehen Tamoxifen und Aromatase-Hemmer (Anastrozol oder Letrozol) zur adjuvanten Therapie zur Verfügung. Die Therapie erfolgt für zwei bis fünf Jahre entweder mit Tamoxifen oder mit einem Aromatase-Hemmer, im Anschluss ist eine Therapie über zwei bis fünf Jahre mit der

jeweils anderen Wirkstoffklasse möglich (3, 5, 28). Unter der endokrinen Therapie mit Tamoxifen oder Aromatase-Hemmern können Übelkeit, Hautausschlag, Arthralgie, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention, Hitzewallungen, Fluor vaginalis und Zyklusveränderungen auftreten (29, 30).

Obwohl sich in Studien signifikante Verbesserungen der klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer Behandlung mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab/Pertuzumab plus adjuvanter Chemotherapie zeigten (31-33), werden bei längerem Follow-Up dennoch relativ häufig Rezidive beobachtet (bis zu 30% nach 10 Jahren). Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein peripheres Rezidiv mit Fernmetastasen und somit um nicht mehr kurativ behandelbare Situationen (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting

Studie Setting; Therapie	Rezidiv- Wahrscheinlichkeit nach 3 Jahren ^a		Rezidiv- Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren ^a		Häufigkeit eines peripheren Rezidivs
	Alle	HR- positiv	Alle	HR- positiv	
Gepoolte Analyse ^b (31, 34) adjuvant; Trastuzumab (n=2.028)	12,0%	n.b.	26,3%	n.b.	12,2% nach 8,4 Jahren ^c
HERA (32, 35) Adjuvant; Trastuzumab (1 Jahr) (n=1.552/1.702)	13,3%	10,4%	30%	28%	18% nach 11 Jahren ^d
APHINITY (36) Adjuvant; Pertuzumab + Trastuzumab (n=2.400)	5,9%	5,2%	n.b.	n.b.	4,7% nach 3,8 Jahren ^e
KATHERINE (33) post-neoadjuvant, keine pCR; Trastuzumab-Emtansin (n=743)	11,7%	9,3%	n.b.	n.b.	10,5% nach 3,5 Jahren ^f
Generell gilt zu beachten, dass das krankheitsfreie Überleben in den hier aufgeführten Studien nur teilweise auf die invasive Erkrankung bezogen war. a: Berechnet mit 1 minus Kaplan-Meier-Schätzer für das (invasive) krankheitsfreie Überleben zum betreffenden Zeitpunkt b: Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 c-f: Mediane Nachverfolgungszeiten (e: berechnet aus 45,4 Monaten; f: berechnet aus 41,1 Monaten) HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; n.b.: Nicht berichtet; pCR: pathologische Komplettremission					

Zusätzlich scheint die HR-positive Subgruppe innerhalb der HER2-positiven Tumoren ein sehr spezifisches Risikoprofil aufzuweisen. Während in der HR-negativen/HER2-positiven Situation das Risiko eines Rezidivs insbesondere innerhalb der ersten 5 Jahre hoch ist und danach konstant abnimmt – im Sinne einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Heilung nach einem krankheitsfreien Intervall von ca. 5 Jahren –, ist das Risiko für ein Rezidiv in der HR-

positiven/HER2-positiven Subgruppe initial niedriger, bleibt jedoch konstant auch über die ersten 5 Jahre hinaus bestehen (siehe Abbildung 3-1) (37-40).

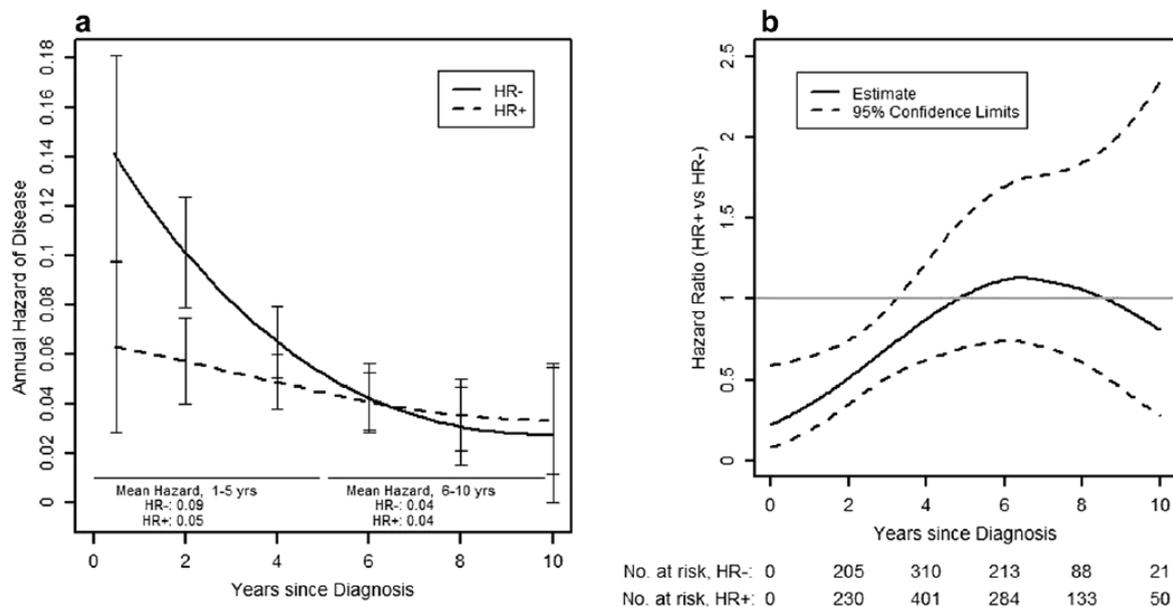


Abbildung 3-1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status

a) Jährliche Hazards für Rezidiv in HER2-positiven, Placebo-therapierten Patienten aus der TEACH-Studie nach HR-Status (95%-KI für 2-Jahres-Intervalle)

b) HR für Rezidiv in HER2-positiven, Placebo-therapierten Patienten aus der TEACH-Studie, Vergleich HR-positiv vs. HR-negativ

Quelle: (38)

Darüber hinaus scheint die HR-positive/HER2-positive Subgruppe schlechter auf eine neo-adjuvante Therapie anzusprechen (41) und der Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission nach einer neo-adjuvanten Therapie und einem längeren Gesamtüberleben erscheint nach aktueller Datenlage weniger stark ausgeprägt als bei der HR-negativen/HER2-positiven Subgruppe (42).

Daher besteht gerade in der HR-positiven/HER2-positiven Situation ein medizinischer Bedarf, das Rezidivrisiko nach einer Trastuzumab-basierter Adjuvanz weiter zu senken und somit insbesondere eine nur mehr palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten Gesamtüberlebens (median 40-57 Monate) und der Notwendigkeit lebensqualität-limitierender Folgetherapien – wie sequenziell aufeinander folgende, palliative Chemotherapien – zu vermeiden (14, 43-46).

Die extendierte Adjuvanz mit dem pan-HER-Inhibitor Neratinib deckt diesen therapeutischen Bedarf durch die weitere Reduktion des Rezidiv-Risikos.

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.

Trotz verbesserter Diagnosemethoden ist das Mammakarzinom noch immer die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Auf Männer entfallen etwa 1% der jährlichen Neuerkrankungen (2). Tabelle 3-5 gibt die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen des Mammakarzinoms wieder.

Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2014

Epidemiologische Maßzahl	2014	
	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	69.220	651
Rohe Erkrankungsrate ^a	167,7	1,6
Mittleres Erkrankungsalter ^b	64	71
Altersstandardisierte Erkrankungsrate ^{a, c}	114,6	1,1
Relatives 5-Jahres-Überleben ^d	88 (87-88)	73
Relatives 10-Jahres-Überleben ^d	82 (81-83)	69
Sterbefälle	17.670	134
Rohe Sterberate ^a	42,8	0,3
Mittleres Sterbealter ^b	74	73
Altersstandardisierte Sterberate ^{a, c}	23,0	0,2
5-Jahres-Prävalenz	311.370	2.425
10-Jahres-Prävalenz	559.900	3.800
a: je 100.000 Personen b: Median c: altersstandardisiert nach Alter der Europabevölkerung d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer); 2013–2014 Quelle: modifiziert nach (1, 2)		

Inzidenz des Mammakarzinoms

Laut den aktuellsten Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) erkrankten im Jahr 2014 69.220 Frauen und 651 Männer neu an einem Mammakarzinom (siehe Tabelle 3-5).

Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate pro 100.000 Personen von 167,7 für Frauen und 1,6 für Männer.

Die Inzidenz ist hier definiert als die Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen pro Jahr. Das ZfKD ermöglicht eine detaillierte Analyse der epidemiologischen Daten aus allen Landeskrebsregistern in Deutschland. Tabelle 3-6 zeigt die hier angegebenen rohen Raten der Inzidenz der Jahre 2010 bis 2014 aufgeschlüsselt nach Altersgruppe und Geschlecht. Die Darstellung nach Altersgruppen lässt erkennen, dass die Neuerkrankungsrate mit steigendem Alter sowohl bei Männern als auch bei Frauen zunimmt.

Tabelle 3-6: Inzidenz des Mammakarzinoms 2010–2014 (Rohe Rate)

Alter	2010		2011		2012		2013		2014	
	Frauen	Männer								
0–4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5–9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10–14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15–19	0,4	0	0,2	0	0,1	0	0,1	0	0	0
20–24	1,5	0	2,0	0	1,9	0	2,0	0	1,7	0
25–29	9,7	0	11,1	0	11,6	0	11,2	0	10,2	0
30–34	27,4	0,2	31,8	0	31,5	0	29,7	0,2	32,1	0
35–39	62,0	0,3	61,0	0,3	62,9	0,3	66,4	0,3	65,1	0
40–44	114,9	0,6	117,2	0,2	124,7	0,5	119,9	0,3	118,1	0,4
45–49	176,4	0,4	180,7	0,6	184,0	0,9	184,4	0,9	183,2	0,8
50–54	248,3	0,7	248,4	1,0	254,9	0,8	252,5	0,8	249,0	1,4
55–59	286,6	2,1	264,2	1,4	262,2	1,8	253,1	1,4	239,4	1,8
60–64	364,1	2,9	351,7	2,6	341,6	3,2	325,7	2,5	306,9	2,5
65–69	413,3	4,8	403,4	4,4	397,1	3,8	396,5	4,9	370,9	4,4
70–74	325,9	5,2	325,0	5,3	324,5	5,9	323,9	5,9	314,9	5,1
75–79	349,1	7,2	362,2	6,7	377,9	6,7	366,0	8,0	365,5	6,4
80–84	345,1	7,6	348,0	10,2	356,8	7,6	348,5	9,3	347,6	9,3
ab 85	399,5	6,6	396,0	8,0	400,1	12,0	386,1	9,7	366,0	10,3
Gesamt	171,5	1,5	171,7	1,5	174,4	1,6	172,0	1,7	167,7	1,6
Quelle: (1)										

Neben diesen geschlechts- und altersabhängigen Unterschieden der Neuerkrankungsraten hat auch das in Deutschland eingeführte Mammografie-Screening-Programm einen Einfluss. Mit der Einführung dieses Screenings für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in den Jahren 2005 bis 2009 zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungsrate, der mittlerweile wieder langsam abflacht (siehe Abbildung 3-2) (2). Durch diese Maßnahme wurden vermehrt Tumore

im Frühstadium (*in situ*-Karzinome und Stadium I) entdeckt. Die Rate neu diagnostizierter Tumore im fortgeschritteneren Stadium (Stadium II, III und IV) war nach einem vorübergehenden Anstieg deutlich rückläufig und liegt seit dem Jahr 2011 unter dem Ausgangsniveau (siehe Abbildung 3-2) (4).

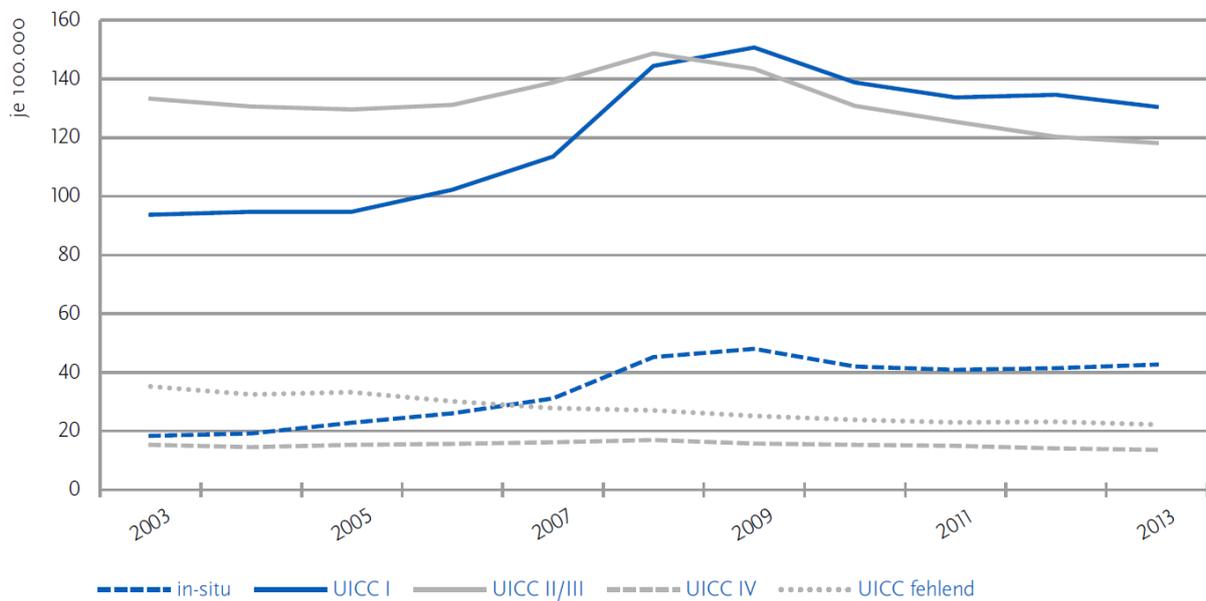


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate nach UICC bei Frauen inkl. *in situ* Karzinome (ICD-10 C50, D05) (2003–2013)

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Quelle: (4)

Prävalenz des Mammakarzinoms

Die rohe Rate der 2- bzw. 5-Jahres-Pävalenz – definiert als die Anzahl an lebenden Personen mit Mammakarzinom (alle Stadien) pro 100.000 Personen, deren Diagnose zwei bzw. fünf Jahre oder weniger zurück liegt – lag im Jahr 2014 bei 319,2 bzw. 752,8 für Frauen und 2,9 bzw. 6,1 für Männern (siehe Tabelle 3-7) (1). Tabelle 3-7 zeigt die 2- und 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2010 bis 2014 aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Geschlecht.

Tabelle 3-7: 2- und 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms 2010–2014 (Rohe Rate)

Alter	2010		2011		2012		2013		2014	
	Frauen	Männer								
2-Jahres-Prävalenz										
0-44	62,7	0,3	61,8	0,2	62,6	0,2	63	0,2	60,9	0,2
45-54	404,6	1,3	396,7	1,1	402,5	1,3	412,4	1,4	412,3	1,7
55-64	633,5	3,9	588,4	3,5	567,9	3,5	561	3,5	536,6	3,3
65-74	727,8	8,4	697,1	8,5	685	8,4	691,2	9,2	680,3	8,9
ab 75	647,1	11,4	631,4	12,8	636,8	12,9	637,2	13,7	614,1	13,7
Gesamt	331,7	2,6	321,7	2,6	321,9	2,7	326	2,9	319,2	2,9
5-Jahres-Prävalenz										
0-44	122,2	0,4	121,7	0,4	122	0,4	122,8	0,4	120,2	0,4
45-54	880,5	2,7	885,4	2,6	893,5	2,8	907,1	2,9	912,7	3,2
55-64	1435,4	8,4	1412	7,6	1389,8	7,7	1356,8	7,4	1307,5	7,2
65-74	1780,1	17,9	1839	18,8	1834	19,2	1788,4	19,6	1723,4	19,2
ab 75	1515,3	25,0	1507,5	25,8	1507,5	26,1	1504,1	28,5	1465,7	28,7
Gesamt	757,2	5,4	766,6	5,6	769,8	5,7	768,2	6,0	752,8	6,1
Quelle: (1)										

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.

Basierend auf den Daten des ZfKD zu Inzidenz und Prävalenz der Jahre 1999 bis 2014 und der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamts kann eine Prognose für die Jahre 2018 bis 2024 berechnet werden (1, 47). Wie auch das RKI in seinem Bericht „Krebs in Deutschland“ feststellt, sind jedoch die aktuell erkennbaren Trends in den Inzidenzraten v. a. für Frauen im Alter 50–74 Jahre stark durch das eingeführte Screening-Programm beeinflusst. Diese Trends werden vom RKI als nicht realistisch eingestuft, so dass das Institut für seine Berechnungen die Erkrankungsdaten von 2014 bis 2018 konstant gehalten hat und für die Berechnung der Neuerkrankungen ausschließlich die demografischen Veränderungen einbezogen hat (2). Da noch nicht vollumfänglich abzuschätzen ist, welchen Einfluss das Mammographie-Screening seit 2014 hatte und zukünftig haben wird, werden basierend auf den Annahmen des RKI die Inzidenz- und Prävalenzraten für Männer und Frauen ab dem Jahr 2014 für die Berechnungen im Rahmen des Dossiers konstant fortgeschrieben. Die Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz werden anschließend anhand dieser Annahme und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl berechnet. Die so errechneten Prognosen der Inzidenz und der 2- und 5-Jahres-Prävalenz sind in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-8: Inzidenz des Mammakarzinoms (2018–2024)

		2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Bevölkerung (x 1000)^a	Frauen	42.052,5	42.136	42.200	42.247	42.274	42.281	42.268
	Männer	40.966,7	41.062	41.147	41.211	41.254	41.276	41.277
Inzidenz^b (Rohe Rate)	Frauen	167,7	167,7	167,7	167,7	167,7	167,7	167,7
	Männer	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Inzidenz^b (Fallzahl)	Frauen	70.522	70.622	70.769	70.848	70.893	70.905	70.883
	Männer	655	657	658	659	660	660	660
	Gesamt	71.178	71.319	71.428	71.508	71.554	71.566	71.544
a: Quelle: (47)								
b: Fortschreibung der in 2014 beobachteten Inzidenz (siehe Tabelle 3-6)								
c: eigene Berechnung								

Tabelle 3-9: 2- und 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms (2018–2024)

		2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Bevölkerung (x 1000)^a	Frauen	42.052,5	42.136	42.200	42.247	42.274	42.281	42.268
	Männer	40.966,7	41.062	41.147	41.211	41.254	41.276	41.277
2-Jahres-Prävalenz^b (Rohe Rate)	Frauen	319,2	319,2	319,2	319,2	319,2	319,2	319,2
	Männer	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9
2-Jahres-Prävalenz^c (Fallzahl)	Frauen	134.232	134.498	134.702	134.852	134.939	134.961	134.919
	Männer	1.188	1.191	1.193	1.195	1.196	1.197	1.197
	Gesamt	135.420	135.689	135.896	136.048	136.135	136.158	136.116
5-Jahres-Prävalenz^b (Rohe Rate)	Frauen	752,8	752,8	752,8	752,8	752,8	752,8	752,8
	Männer	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1
5-Jahres-Prävalenz^c (Fallzahl)	Frauen	316.571	317.200	317.682	318.035	318.239	318.291	318.194
	Männer	2.499	2.505	2.510	2.514	2.516	2.518	2.518
	Gesamt	319.070	319.705	320.192	320.549	320.755	320.809	320.711
a: Quelle: (47)								
b: Fortschreibung der in 2014 beobachteten Prävalenz (siehe Tabelle 3-7)								
c: eigene Berechnung								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
Neratinib	2.656–5.201	2.327–4.556
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird auf Basis der Angaben des ZfKD, verschiedener Landeskrebsregister und weiterer Literatur in sechs Schritten durchgeführt (Abbildung 3-3).

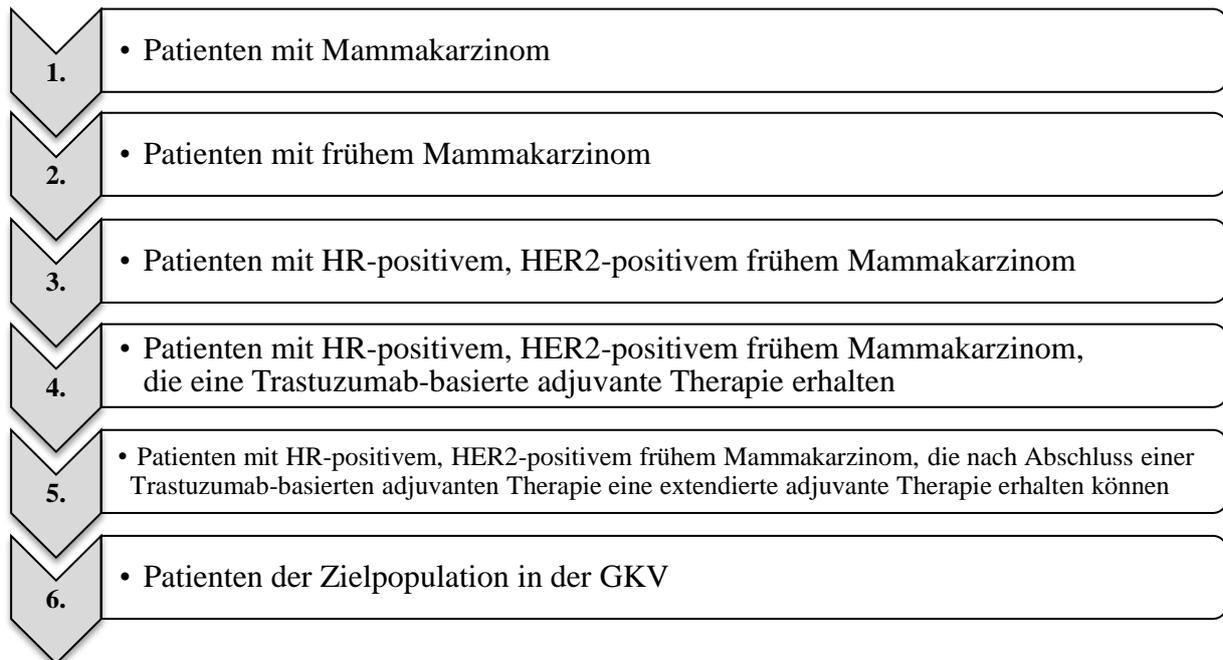


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

1. Patienten mit Mammakarzinom

Um die Anzahl der für die Therapie mit Neratinib in Frage kommenden Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland im Jahr 2019 zu ermitteln, werden die Inzidenz und die 2-Jahres-Prävalenz des Jahres 2014 wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben konstant fortgeschrieben.

Als Untergrenze wird die Inzidenz des Jahres 2018 angenommen, da neu diagnostizierte Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom zunächst eine (neo-)adjuvante Trastuzumab-basierte Therapie über einen durchschnittlichen Zeitraum von einem Jahr erhalten, bevor eine Therapie mit Neratinib in Frage kommt.

Somit ergeben sich als Untergrenze 655 Männer und 70.522 Frauen, also insgesamt 71.178 Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland.

Als Obergrenze wird die 2-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 angenommen. Neu diagnostizierte Patienten mit frühem Mammakarzinom erhalten nach der Operation eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie, die üblicherweise über einen Zeitraum von einem Jahr erfolgt. Spätestens ein Jahr nach der Beendigung der Trastuzumab-Therapie kann die Behandlung mit Neratinib begonnen werden. In diesem Szenario vergehen maximal zwei Jahre von der Diagnose bis zum Einsatz von Neratinib. Es wird allerdings von einem zeitnahen Einsatz von Neratinib nach der adjuvanten Therapie ausgegangen, um dem Patienten möglichst bald eine weitere Reduktion

des Rezidiv-Risikos zu ermöglichen. Die Zeitspanne von der Diagnose bis zum Beginn der Neratinib-Therapie ist also vermutlich geringer. Um auch Patienten, die zuvor noch eine neoadjuvante Therapie erhalten und Patienten mit Lokalrezidiv, die für eine erneute adjuvante Therapie in Frage kommen, abzudecken, wird die 2-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 als Obergrenze verwendet. Zur Berechnung wird, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, die 2-Jahres-Prävalenz des Jahres 2014 konstant fortgeschrieben. Die 2-Jahres-Prävalenz stellt die maximale Obergrenze der zu behandelnden Patienten im ersten Jahr nach Markteinführung dar. Im ersten Jahr nach Markteinführung besteht die Sondersituation, dass sowohl die Patienten des Vorjahres, die ihre Therapie abgeschlossen haben, als auch die Patienten, die ihre Therapie abschließen werden, für die Therapie mit Neratinib infrage kommen. Ein Jahr nach Markteinführung sinkt das Potential auf die Inzidenz des aktuellen Jahres.

Somit ergeben sich als Obergrenze 1.188 Männer und 134.232 Frauen, also insgesamt 135.420 Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland, die im Jahr 2019 eine Therapie mit Neratinib beginnen könnten.

2. Patienten mit frühem Mammakarzinom

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit einem frühen Mammakarzinom werden Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg und des Krebsregisters Schleswig-Holstein herangezogen. Berücksichtigt werden in diesem Schritt Patientinnen der Stadien II und III. Die Studien NCCTG N9831 und BCIRG 006 zur adjuvanten Therapie mit Trastuzumab haben gezeigt, dass Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus und/oder größeren Tumoren ein höheres Rezidiv-Risiko aufweisen (31, 34, 48). Es ist davon auszugehen, dass die extendierte Adjuvanz mit Neratinib ganz überwiegend bei dieser Risikopopulation zum Einsatz kommen wird. Zudem empfiehlt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab (+/- Pertuzumab) für nodal-negative Patienten mit einer Tumorgroße von ≤ 5 mm nur in Einzelfällen, da sich bislang kein therapeutischer Vorteil zeigen konnte. Eine generelle Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden (14). Für nodal-negative Patienten mit einer Tumorgroße von $>5-10$ mm wird in den AGO-Leitlinien nur eine limitierte Empfehlung für die adjuvante Trastuzumab-basierte Therapie ausgesprochen. Demzufolge werden in diesem Rechenschritt Patienten mit Stadium $\leq I$ nicht berücksichtigt.

Im Kurzbericht des Krebsregisters Baden-Württemberg über die Jahre 2012/2013 werden die Neuerkrankungen der Jahre 2012 und 2013 nach UICC Stadium und Alter dargestellt (Gesamtzahl Neuerkrankungen: 18.703, davon 138 Männer). Hier lässt sich ein Anteil von 49,0% Patientinnen mit frühem Mammakarzinom der Stadien II und III entnehmen (49).

In einem Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein sind Daten zu Inzidenz und Mortalität aus den Jahren 2012 bis 2014 veröffentlicht. Hier finden sich Angaben zur Inzidenz der Jahre 2012 und 2014 aufgeschlüsselt nach UICC Stadium und Geschlecht. Aus dieser Auswertung geht ein Anteil von 47,6% Patienten mit frühem Mammakarzinom der Stadien II und III hervor (Gesamtzahl Neuerkrankungen: 2.371) (50).

Um alle verfügbaren Daten abzubilden, wird eine Spanne von 47,6% bis 49,0% verwendet und auf die Unter- bzw. Obergrenze aus Schritt 1 bezogen. Somit ergibt sich eine Spanne von 33.881 bis 66.356 Patienten mit frühem Mammakarzinom.

Unsicherheiten ergeben sich dabei aufgrund der verschiedenen Untersuchungszeiträume und der Verfügbarkeit nur aus einzelnen Landeskrebsregistern. Daten für Gesamtdeutschland sind nicht verfügbar.

3. Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom

In eine Auswertung von Schrodi et al. aus Daten des Tumorregisters München wurden 32.450 Patientinnen eingeschlossen, die zwischen 2004 und 2015 die Diagnose invasives Mammakarzinom als singuläres Erstkarzinom erhalten hatten. Aus dieser Auswertung lässt sich ein Anteil von 10,1% Patientinnen mit einem HER2-positiven, HR-positiven frühen Mammakarzinom ermitteln (51).

Auch internationale Publikationen zeigen ähnliche Anteile: Eine Auswertung des US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Registers mit 57.483 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom aus dem Jahr 2010 ergab, dass bei 8,2% der Patientinnen ein HR-positives, HER2-positives frühes Mammakarzinom diagnostiziert wurde (52). Daten einer Kohorte mit 4.033 Patienten mit frühem Mammakarzinom in Kanada ergeben einen Anteil von 7,6% Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom (53).

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die Daten deutscher Patienten verwendet (51), wonach sich eine Spanne von 3.422 bis 6.702 Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom ergibt.

4. Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, die eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie erhalten

Gemäß Fachinformation sollen Patienten vor Beginn einer Therapie mit Neratinib eine Trastuzumab-basierte Therapie beendet haben (13).

Der von der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) herausgegebene Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren für das Kennzahlenjahr 2017 beinhaltet Daten zu 54.385 Primärfällen aus 275 zertifizierten Zentrumsstandorten in Deutschland. Im Jahr 2017 wurden insgesamt 5.721 Primärfälle mit einem invasiven HER2-positiven Mammakarzinom verzeichnet, von denen 4.799 Patienten eine Trastuzumab-basierte Therapie über ein Jahr begonnen haben. Dies entspricht einem Anteil von 83,9% Patienten, die 2017 eine Trastuzumab-basierte Therapie begonnen haben (54).

Aus der Quelle ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich des Anteils an Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, da hier der HR-Status nicht berücksichtigt ist. Dieser spielt jedoch für den Beginn einer Trastuzumab-basierten Therapie nur eine untergeordnete Rolle.

Es ergeben sich auf dieser Basis 2.871 bis 5.623 Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, die eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie erhalten.

5. Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, die nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie eine extendierte Adjuvanz erhalten können

Trotz Erfolgen mit einer adjuvanten Trastuzumab-basierten Therapie können Patienten dennoch im Verlauf dieser Therapie bzw. innerhalb eines Jahres danach versterben. Zudem können Patienten unter oder kurz nach der Trastuzumab-basierten Therapie ein loko-regionales Rezidiv, eine Sekundärneoplasie oder eine Fernmetastasierung erleiden (32-36). Im ersten Fall wird i.d.R. ein weiterer kurativer Therapieansatz und ggf. eine erneute Adjuvanz durchgeführt, im zweiten Fall erfolgt eine spezifische Therapie gegen die Sekundärneoplasie und im zuletzt genannten Fall werden entsprechende palliative Therapiemaßnahmen durchgeführt; in allen genannten Fällen kommt jedoch eine extendierte Adjuvanz mit Neratinib nicht in Frage (5, 14, 16).

Um den Anteil dieser Patienten zu berechnen, werden Daten der HERA Studie nach kurzem Follow-up herangezogen (55).

Die internationale, randomisierte Phase-III-Studie HERA (NCT00045032) schloss 5.081 Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom ein. Die Patientinnen erhielten im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie entweder Trastuzumab über ein Jahr, Trastuzumab über zwei Jahre oder wurden nur beobachtet und erhielten keine weitere Therapie. Nach einem medianen Follow-up von einem Jahr zeigten sich bei 127 (7,5%) der 1694 Patienten des 1-Jahres-Trastuzumab-Arms Rezidiv-Ereignisse (loko-regionales oder peripheres Rezidiv, Sekundärneoplasie oder Tod) (55).

In der HERA Studie waren sowohl HR-positive als auch HR-negative Patientinnen eingeschlossen, die nachfolgend errechneten Anteile kurzfristig rezidivierter Patientinnen sind daher mit Unsicherheit behaftet.

Abzüglich der 7,5% rezidivierter bzw. verstorbener Patienten ergeben sich 2.656 bis 5.201 Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, die für eine extendierte Adjuvanz mit Neratinib in Frage kommen.

6. Patienten der Zielpopulation in der GKV

Für das Jahr 2019 meldet das Bundesministerium für Gesundheit 72.781.000 Versicherte in der GKV in Deutschland (Stand Juli 2019) (56). Die aktuelle Bevölkerung in Deutschland wird vom Statistischen Bundesamt mit 83.073.100 angegeben (Stand 30.06.2019, basierend auf Grundlage des Zensus 2011) (57). Für die Berechnung des Anteils an Patienten in der GKV in der Zielpopulation wird demzufolge von 87,6% ausgegangen. Somit ergeben sich 2.327 bis 4.556 Patienten in der GKV.

Tabelle 3-11 zeigt zusammenfassend die einzelnen Schritte der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-11: Übersicht über die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Anzahl der Patienten		
	Untergrenze	Obergrenze	Quelle
1. Patienten mit Mammakarzinom	71.178	135.420	(1, 47)
2. Patienten mit frühem Mammakarzinom (47,6%–49,0%)	33.881	66.356	(49, 50)
3. Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom (10,1%)	3.422	6.702	(51)
4. Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, die eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie erhalten (83,9%)	2.871	5.623	(54)
5. Patienten, die nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie eine extendierte Adjuvanz erhalten können (abzüglich 7,5%)	2.656	5.201	(55)
6. Patienten der Zielpopulation in der GKV (87,6%)	2.327	4.556	(56, 57)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem /amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Beträchtlich	2.327–4.556
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Population der erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, kann gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet entstammen den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien sowie aktuellen Publikationen und Fachliteratur. Daten zu Prävalenz und Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland sind dem Bericht „Krebs in Deutschland 2013/2014“, dem „Bericht zum Krebsgeschehen 2016“ und Datenbankabfragen des ZfKD entnommen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden zudem Daten verschiedener deutscher Landeskrebsregister, des Bundesgesundheitsministeriums und des statistischen Bundesamts sowie aktuelle Publikationen herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten -Datenbankabfrage. 2019. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de>. [Zugriff am: 11.10.2019]
2. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=EA6DD63FDA4C08EE13905269493F644E.2_cid298?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.05.2019]
3. Wörmann B, Aebi, S., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., et al., Onkopedia Leitlinie – Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 29.05.2019]
4. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.05.2019]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, August 2019 AWMF Registernummer 032-045OL. 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. [Zugriff am: 09.10.2019]
6. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. J Cancer. 2016;7(10):1281-94.
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Tumorbiologie: Charakterisierung des Brusttumors. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko->

- internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/tumorbiologie.html.
[Zugriff am: 30.10.2019]
8. Larionov AA. Current Therapies for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2018;8:89.
 9. Luque-Cabal M, Garcia-Tejjido P, Fernandez-Perez Y, Sanchez-Lorenzo L, Palacio-Vazquez I. Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2-Amplified Breast Cancer and Strategies to Overcome It. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10(Suppl 1):21-30.
 10. Ahn ER, Vogel CL. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2012;131(2):371-83.
 11. Saini KS, Azim HA, Jr., Metzger-Filho O, Loi S, Sotiriou C, de Azambuja E, et al. Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2011;20 Suppl 3:S20-7.
 12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (New York, NY).* 1987;235(4785):177-82.
 13. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx® 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.
 14. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Version 2019.1. 2019. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf. [Zugriff am: 09.10.2019]
 15. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019.
 16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 3.2019). 2019. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [Zugriff am: 04.11.2019]
 17. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(23):2433-43.
 18. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v. Stand Juli 2019.
 19. Au HJ, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M, et al. Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. *Oncologist.* 2013;18(7):812-8.
 20. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel). Stand Mai 2019.
 21. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand März 2019.
 22. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2016.

23. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Cyclophosphamid). Stand Mai 2015.
24. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer cell*. 2002;2(2):127-37.
25. Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, Pham T, Munroe X, Hoeflich KP, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer research*. 2008;68(14):5878-87.
26. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer research*. 2009;69(24):9330-6.
27. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta® (Pertuzumab). Stand März 2019.
28. Wörmann B, Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F., Lüftner, D.,. Onkopedia Leitlinie – Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
29. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Letrozol Heumann 2,5 mg Filmpillen (Letrozol). Stand Juli 2018.
30. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann (Tamoxifen). Stand Februar 2018.
31. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(33):3744-52.
32. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, 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 (London, England)*. 2017;389(10075):1195-205.
33. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(7):617-28.
34. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3366-73.
35. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9897):1021-8.
36. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):122-31.
37. Lambertini M, Campbell C, Gelber RD, Viale G, McCullough A, Hilbers F, et al. Dissecting the effect of hormone receptor status in patients with HER2-positive early

- breast cancer: exploratory analysis from the ALTO (BIG 2-06) randomized clinical trial. *Breast cancer research and treatment*. 2019;177(1):103-14.
38. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast cancer research : BCR*. 2015;17:56.
39. Romond E, Suman V, Jeong J-H. Highlights in the management of breast cancer from the 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) - Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival (OS) From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(2 Suppl 2):6-23.
40. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast cancer research : BCR*. 2012;14(5):R129.
41. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-26.
42. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9938):164-72.
43. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(8):741-8.
44. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(8):724-34.
45. Ribeiro JT, Macedo LT, Curigliano G, Fumagalli L, Locatelli M, Dalton M, et al. Cytotoxic drugs for patients with breast cancer in the era of targeted treatment: back to the future? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(3):547-55.
46. Adamowicz K, Jassem J, Katz A, Saad ED. Assessment of quality of life in advanced breast cancer. An overview of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):554-8.
47. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) (G1-L1-W1). 2019. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1571732604814&code=12421>. [Zugriff am: 11.10.2019]
48. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.

49. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg - Kurzbericht für die Jahre 2012/2013. 2017. Verfügbar unter: www.krebsregister-bw.de. [Zugriff am: 21.10.2019]
50. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebs epidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein, Band 11 - Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/zahlen-und-fakten-zu-krebs-in-sh>. [Zugriff am: 20.09.2019]
51. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritsche G, Engel J, Tumorregister München (TRM). Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016.
52. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5).
53. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1684-91.
54. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren - Kennzahlenauswertung 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.medizin.uni-greifswald.de/fileadmin/user_upload/Onkologisches_Zentrum/Berichte/2019/bz_jahresbericht-2019-A1_190321.pdf. [Zugriff am: 23.08.2019]
55. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine. 2005;353(16):1659-72.
56. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf. [Zugriff am: 21.10.2019]
57. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Aktueller Bevölkerungsstand auf Grundlage des Zensus 2011 - Jahre 2016 bis 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 11.10.2019]

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 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Kontinuierlich für 1 Jahr: 6 Tabletten à 40 mg einmal täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>				

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

Das zu bewertende Arzneimittel Neratinib wird bei erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, angewendet.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-13 basieren auf der Fachinformation von Neratinib. Demnach werden einmal täglich sechs Tabletten Neratinib à 40 mg (Gesamtdosis 240 mg) mit etwas Nahrung oral eingenommen, vorzugsweise morgens. Die Therapie erfolgt über ein Jahr (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten festgelegt. Eine Therapie kann in diesem Fall patientenindividuell unterschiedlich erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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 (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Kontinuierlich für 1 Jahr: 6 Tabletten à 40 mg einmal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/ amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	365	6 x 40 mg= 240 mg	240 mg x 365 Tage= 87.600 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
DDD: Defined Daily Dose; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahrestherapieverbrauch für Neratinib wurde auf Basis der Fachinformation ermittelt. Bei einer täglichen Dosierung von 240 mg (entsprechend 6 Tabletten à 40 mg) über 365 Tage ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 87.600 mg entsprechend 2.190 Tabletten (1).

Für die zVT beobachtendes Abwarten ergibt sich ein patientenindividuell unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Neratinib	Nerlynx® 40 mg Taxe-VK = 6.462,07 €	6.094,52 € ^a (1,77 € ^b ; 365,78 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	k. A.	k. A.
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Neben dem Apothekenabgabepreis enthält Tabelle 3-16 auch die GKV relevanten Kosten nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V. Stand der Information ist der 01.12.2019.

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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Diarrhoe-Prophylaxe mit Loperamid	1 (erste 1-2 Monate der Therapie)	Woche 1-2: 2 Hartkapseln à 2 mg 3x täglich Woche 3-8: 2 Hartkapseln à 2 mg 2x täglich = 252 Hartkapseln
		Leberfunktions-test	1	Woche 1: 1x Woche 2-13: 3x Woche 14-52: alle 6 Wochen 7x = 11 Untersuchungen

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation sollten die Patienten gleichzeitig mit der Neratinib-Therapie eine prophylaktische Durchfallbehandlung beginnen. Während der ersten ein bis zwei Monate der Therapie sind regelmäßige Dosen des Durchfallmedikaments einzunehmen, so dass eine Häufigkeit von ein bis zwei Stuhlgängen pro Tag erreicht wird (1). Gemäß des vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte im Rahmen des Risk-Management-Plans genehmigten Neratinib-Schulungsmaterials für Ärzte zum Diarrhoe-Management soll Loperamid in den ersten zwei Wochen der Neratinib-Behandlung dreimal täglich in einer Dosierung von 4 mg (2 Hartkapseln à 2 mg) und nachfolgend in den Wochen 3-8 zweimal täglich in einer Dosierung von 4 mg (2 Hartkapseln à 2 mg) eingenommen werden; danach erfolgt die Loperamid-Einnahme nach Bedarf (2). Für diese Standardprophylaxe in den ersten zwei Monaten fallen entsprechend 252 Hartkapseln pro Patient und Jahr an.

Zudem sollten laut Fachinformation Leberfunktionstests, einschließlich Überwachung von Alanin-Amino-Transferase (ALT), Aspartat-Amino-Transferase (AST) und Gesamtbilirubin, während der Behandlung mit Neratinib in Woche 1, in den drei Folgemonaten monatlich und danach alle sechs Wochen bzw. solange dies klinisch indiziert ist, durchgeführt werden (1). Entsprechend wird ein Leberfunktionstest elfmal im Verlauf der einjährigen Therapie mit Neratinib durchgeführt. Es handelt sich hierbei um die Erhebung von Laborparametern. Da diese in der Fachinformation nicht genau definiert werden, wird von folgenden gängigen Parametern ausgegangen:

- Alkalische Phosphatase
- ALT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT])

- AST (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT])
- Bilirubin gesamt
- Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)
- Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Für die Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können patientenindividuell unterschiedliche zusätzliche Kosten entstehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Diarrhoe-Prophylaxe ^a	
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Loperamid 2 mg Hartkapseln 10 Stück	12,70 € pro Packung (Festbetrag) nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 10,79 € (1,77 € ^b , 0,14 € ^c)
50 Stück	17,41 € pro Packung (Festbetrag) nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 15,13 € (1,77 € ^b , 0,51 € ^c)
Leberfunktionstest^d	
Kosten pro Leistung in Euro	
Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25 €
Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Gamma-GT (EBM 32071)	0,25 €
GLDH (EBM 32076)	0,40 €
GOT (EBM 32069)	0,25 €
GPT (EBM 32070)	0,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
a: Quelle: Lauer Taxe, Stand: 01.10.2019 b: Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt von 10% vom Apothekenverkaufspreis nach § 130a Absatz 3b SGB V d: Quelle: (3)	
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLDH: Glutamatdehydrogenase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Synonym: AST); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Synonym: ALT); SGB: Sozialgesetzbuch	

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

Für die Diarrhoe-Prophylaxe mit Loperamid gilt gemäß Lauer Taxe (Stand: 01.10.2019) ein Festbetrag von 12,70 € bzw. 17,41 € pro Packung. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen 10,79 € bzw. 15,13 € pro Packung an (beispielhaft: IMMIDIUM[®] Hartkapseln, Janssen-Cilag (4)).

Für den Leberfunktionstest fallen pro Leistung gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) insgesamt 1,65 € an.

Für die zVT beobachtendes Abwarten können patientenindividuell unterschiedliche zusätzliche notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/ amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Diarrhoe-Prophylaxe	76,26 €	177.445,85 € - 347.418,69 €
		Leberfunktionstest	18,15 €	42.235,05 € - 82.691,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) 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 3-20: 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			
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	74.244,40 €	172.766.715,39 € - 338.257.479,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>			

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.

Aktuelle Versorgungssituation

Die Zielpopulation für Neratinib umfasst erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben. Da es bislang keine weiterführende Therapie zur Reduktion des Rezidiv-Risikos für diese Population gibt, kommen grundsätzlich alle Patienten der Zielpopulation für die Behandlung mit Neratinib in Frage, allerdings sind Einschränkungen durch die im Folgenden erläuterten Aspekte zu erwarten:

Patienten mit limitiertem Rezidiv-Risiko

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargelegt, weisen Patienten im Stadium \leq I (nodal-negativ, kleiner Primärtumor) ein geringes Rezidiv-Risiko auf. Es ist daher davon auszugehen, dass die extendierte Adjuvanz mit Neratinib ganz überwiegend in der Risikopopulation der Patienten mit nodal-positiver Erkrankung und/oder großen Primärtumoren, d. h. im Stadium II und III, zum Einsatz kommen wird.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Neratinib führt in Abschnitt 4.3 als Gegenanzeigen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile auf. Zudem ist Neratinib kontraindiziert bei der gleichzeitigen Verabreichung von starken Induktoren der CYP3A4-/P-Glykoprotein (P-gp)-Isoform von Cytochrom P450 wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut und Rifampicin. Auch von der gleichzeitigen Verabreichung mit milden CYP3A4-/P-gp-Hemmern wie Fluconazol, Diltiazem, Verapamil und Erythromycin wird abgeraten. Ebenfalls kontraindiziert ist die Therapie mit Neratinib für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child Pugh C) (1).

Patientenpräferenzen

Auch wenn mit Neratinib eine neue Option der extendierten Adjuvanz zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass sich ein Teil der potentiellen Patienten aufgrund individueller Faktoren gegen diese Therapie entscheidet. Hierzu können klinische Gründe wie der Allgemeinzustand des Patienten oder das Vorliegen einer Schwangerschaft zählen. Ebenso kommt eine Entscheidung des Patienten generell gegen eine weitere Therapie oder der Einschluss in eine klinische Studie in Frage.

Die Schätzung der mit Neratinib zu erreichenden Patienten basiert auf internen Annahmen von Pierre Fabre. Innerhalb der ersten zwölf Monate nach Markteinführung wird angenommen, dass max. 20% der Zielpopulation mit Neratinib in der extendierten Adjuvanz behandelt werden. Dies resultiert in einer Patientenzahl zwischen 465 und 911.

Anteil der Therapieabbrüche bei der Behandlung mit Neratinib

Da keine Angaben zur Therapieabbruchrate von Neratinib aus der medizinischen Praxis vorliegen, wird auf die Zulassungsstudie ExteNET zurückgegriffen. Zu den häufigsten Gründen für einen Behandlungsabbruch in onkologischen Studien zählt das Auftreten unerwünschter

Ereignisse. In der Studie ExteNET brachen 27,4% Patienten die Therapie mit Neratinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (siehe Modul 4).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Therapie mit Neratinib erfolgt ambulant, ein stationärer Aufenthalt ist nicht erforderlich.

Zusammen mit den zuvor erläuterten Unsicherheiten wird die Größe der Zielpopulation nachfolgend nochmals berechnet (siehe Tabelle 3-21). Innerhalb der ersten zwölf Monate nach Markteinführung wird angenommen, dass 338 bis 661 Patienten mit Neratinib in der extendierten Adjuvanz behandelt werden.

Tabelle 3-21: Anteil der Zielpopulation, der in den ersten zwölf Monaten nach Markteinführung voraussichtlich mit Neratinib behandelt werden wird

Anteil	Patientenzahl
GKV-Patienten in der Zielpopulation	2.327 – 4.556
Patienten, die in den ersten 12 Monaten mit Neratinib behandelt werden (20%)	465 – 911
Patienten, die die Therapie mit Neratinib nicht abbrechen (72,6%)	338 – 661

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 erläuterten Aspekte ist von einem geringeren Versorgungsanteil auszugehen als in Abschnitt 3.2.4 angegeben. Demzufolge weichen auch die Jahrestherapiekosten der GKV von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 ab.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV 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			
Neratinib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	74.244,40 €	25.094.606,70 € - 49.075.547,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

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.

Die Kosten der dargestellten Therapien entsprechen den an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) gemeldeten Preisen für den Eintrag in die Lauer-Taxe (Neratinib: Stand 01.12.2019; Loperamid: Stand 01.10.2019) und wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V ermittelt. Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde zudem der EBM herangezogen.

Angaben zu Behandlungsmodus und Jahrestherapieverbrauch entstammen der Fachinformation von Neratinib.

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. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx[®] 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.
2. Pierre Fabre Pharma GmbH. Risk Management Plan: Schulungsmaterial für Ärzte zum Diarrhoe-Management. 2019.
3. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 22.10.2019]
4. JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation IMODIUM[®] (Loperamid). Stand Dezember 2018.
5. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Pertuzumab (Perjeta[®]) – Modul 3A. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2478/2018-20-06_Modul3A_Pertuzumab.pdf. [Zugriff am: 29.10.2010]

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 folgenden Angaben wurden der Fachinformation zu Neratinib entnommen (1).

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

Die Behandlung mit Nerlynx muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Verabreichung von Krebsmedikamenten initiiert und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Nerlynx beträgt 240 mg, entsprechend sechs 40-mg-Tabletten, welche ein Jahr lang einmal täglich oral einzunehmen sind. Nerlynx sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, vorzugsweise morgens. Die Behandlung muss innerhalb 1 Jahres nach Abschluss der Trastuzumab-Therapie initiiert werden.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Es wird empfohlen, die Dosis von Nerlynx im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit des jeweiligen Patienten anzupassen. Das Management bestimmter Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung der Einnahme und/oder eine Verringerung der Dosis entsprechend Tabelle 3-23, Tabelle 3-24, Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 erforderlich machen.

Die Behandlung mit Nerlynx ist bei Patienten zu beenden, die

- sich im Hinblick auf die behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0 bis 1 erholen,
- Toxizitäten aufweisen, die zu einer Verzögerung der Behandlung >3 Wochen führen, oder
- 120 mg täglich nicht vertragen.

Weitere klinische Situationen können zu Dosisanpassungen führen, falls klinisch indiziert (z. B. intolerable Toxizitäten, persistierende Grad-2-Nebenwirkungen usw.).

Tabelle 3-23: Änderungen der Nerlynx-Dosis bei Nebenwirkungen

Dosierung	Nerlynx-Dosis
Empfohlene Anfangsdosis	240 mg täglich
Erste Dosisreduktion	200 mg täglich
Zweite Dosisreduktion	160 mg täglich
Dritte Dosisreduktion	120 mg täglich

Tabelle 3-24: Nerlynx-Dosisanpassungen und -Management – allgemeine Toxizitäten^a

Schweregrad der Toxizität ^b	Maßnahme
Schweregrad 3	Nerlynx absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Baseline innerhalb von 3 Wochen nach Absetzung der Behandlung. Danach die Nerlynx-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosierung fortsetzen. Wenn innerhalb von 3 Wochen keine Erholung von der Toxizität mit Schweregrad 3 eintritt, Nerlynx permanent absetzen.
Schweregrad 4	Nerlynx permanent absetzen.
a: Informationen zum Management von Durchfall und Lebertoxizität finden Sie in Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26	
b: Gemäß CTCAE v4.0	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event	

Dosisanpassungen bei Durchfall

Die Behandlung von Durchfall erfordert die korrekte Anwendung eines Durchfallmedikaments, Ernährungsänderungen und eine angemessene Änderung der Nerlynx-Dosis. Leitlinien zur Anpassung der Nerlynx-Dosis bei Durchfall finden Sie in Tabelle 3-25.

Tabelle 3-25: Dosisanpassungen bei Durchfall

Schweregrad des Durchfalls ^a	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> Durchfall mit Schweregrad 1 [Steigerung um <4 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline] Durchfall mit Schweregrad 2 [Steigerung um 4-6 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline] über einen Zeitraum von <5 Tagen Durchfall mit Schweregrad 3 [Steigerung um ≥7 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline; Inkontinenz; Krankenhauseinweisung indiziert; eingeschränkte Möglichkeit der Eigenversorgungstätigkeiten des täglichen Lebens] über einen Zeitraum von ≤2 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> Durchfallbehandlung anpassen Ernährung ändern Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden Bei Verbesserung des Zustands auf ≤ Schweregrad 1 oder Baseline ggf. erneute Durchfallprophylaxe bei jeder nachfolgenden Nerlynx-Einnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
<ul style="list-style-type: none"> Jeder Schweregrad mit Komplikationen^b Durchfall mit Schweregrad 2, der 5 Tage oder länger anhält^c Durchfall mit Schweregrad 3, der zwischen 2 Tagen und 3 Wochen anhält^c 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx-Behandlung unterbrechen Ernährung ändern Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden Wenn in einer Woche oder weniger eine Erholung auf Durchfall mit Schweregrad 0–1 eintritt, Nerlynx-Behandlung mit derselben Dosis fortsetzen. Wenn es länger als eine Woche dauert, bis eine Erholung auf Durchfall mit Schweregrad 0–1 eintritt, Nerlynx-Behandlung mit verminderter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 3-23). Bei Verbesserung des Zustands auf ≤ Schweregrad 1 oder Baseline ggf. erneute Durchfallprophylaxe bei jeder nachfolgenden Nerlynx-Einnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn Durchfall mit Schweregrad 3 länger als 3 Wochen anhält, Nerlynx permanent absetzen.
<ul style="list-style-type: none"> Durchfall mit Schweregrad 4 [lebensbedrohliche Folgen; Notfalleingriff indiziert] 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx-Behandlung permanent absetzen
<ul style="list-style-type: none"> Rückfall auf Durchfall mit Schweregrad 2 oder höher bei 120 mg pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx-Behandlung permanent absetzen
<p>a: Gemäß CTCAE v4.0</p> <p>b: Komplikationen umfassen Dehydratation, Fieber, Hypotonie, Niereninsuffizienz oder Neutropenie mit Schweregrad 3 oder 4</p> <p>c: Trotz optimaler medizinischer Behandlung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event</p>	

Ausgelassene Dosis

Verpasste Dosen dürfen nicht nachgeholt werden und die Behandlung muss mit der nächsten planmäßigen Tagesdosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Verwendung von CYP3A4-/P-gp-Hemmern

Wenn die Hemmer nicht vermieden werden können, ist die Nerlynx-Dosis auf eine einmalige tägliche Einnahme von 40 mg (eine einzelne 40-mg-Tablette) zu reduzieren und zusammen mit einem starken CYP3A4-/P-gp-Hemmer einzunehmen. Nach der Absetzung des starken CYP3A4-/P-gp-Hemmers ist mit der vorherigen Dosis von Nerlynx 240 mg fortzufahren (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nerlynx wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, getestet. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung von Patienten mit Child-Pugh-C-Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Dosisanpassungen bei Lebertoxizität

Leitlinien zur Anpassung der Nerlynx-Dosis im Fall von Lebertoxizität finden Sie in Tabelle 3-26 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-26: Dosisanpassung bei Lebertoxizität

Schweregrad der Lebertoxizität ^a	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> ALT Schweregrad 3 (>5-20 x ULN) ODER Bilirubin Schweregrad 3 (>3-10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx absetzen bis zur Erholung auf \leq Schweregrad 1 Alternative Ursachen beurteilen Bei Erholung auf \leq Schweregrad 1 innerhalb von 3 Wochen Nerlynx-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosis fortsetzen. Wenn trotz Dosisreduktion um eine Stufe erneut ALT oder Bilirubin mit Schweregrad 3 auftritt, Nerlynx permanent absetzen.
<ul style="list-style-type: none"> ALT Schweregrad 4 (>20 x ULN) ODER Bilirubin Schweregrad 4 (>10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx permanent absetzen Alternative Ursachen beurteilen
a: Gemäß CTCAE v4.0 ALT: Alanin-Amino-Transferase; ULN: Obere Grenze des Normbereichs	

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von Nerlynx bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von Brustkrebs.

Art der Anwendung

Nerlynx ist zum Einnehmen vorgesehen. Die Tabletten sollten als Ganzes möglichst mit Wasser geschluckt und nicht zerdrückt oder aufgelöst und vorzugsweise morgens zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Gleichzeitige Verabreichung der folgenden Medikamente, bei denen es sich um starke Induktoren der CYP3A4-/P-gp-Isoform von Cytochrom P450 handelt:

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Antiepileptika)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (pflanzliches Arzneimittel)
- Rifampicin (antimykobakterielles Arzneimittel)

Gleichzeitige Verabreichung milder CYP3A4-/P-gp-Hemmer:

- Fluconazol (Antimykotikum)
- Diltiazem, Verapamil (Calciumkanalblocker)
- Erythromycin (Antibiotikum)

Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C).

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

Durchfall

Durchfall wurde während der Behandlung mit Nerlynx berichtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es kann sich dabei um schweren Durchfall handeln, der mit Dehydratation einhergeht.

Durchfall tritt gewöhnlich früh während der ersten oder zweiten Woche der Behandlung mit Nerlynx auf und kann wiederholt auftreten.

Patienten sollten angewiesen werden, die prophylaktische Durchfallbehandlung zusammen mit der ersten Nerlynx-Dosis zu beginnen und während der ersten 1-2 Monate der Nerlynx-Behandlung regelmäßige Dosen des Durchfallmedikaments einzunehmen, so dass eine Häufigkeit von 1-2 Stuhlgängen pro Tag erreicht wird.

Ältere Patienten

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) haben ein erhöhtes Risiko von Niereninsuffizienz und Dehydratation, welche eine Komplikation von Durchfall sein können, weswegen diese Patienten sorgfältig überwacht werden sollten.

Patienten mit einer signifikanten, chronischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Patienten mit einer signifikanten, chronischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Durchfall als ein Hauptsymptom wurden nicht in die Pivotstudie einbezogen und sollten sorgfältig überwacht werden.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben ein erhöhtes Risiko von Komplikationen durch Dehydratation, wenn bei ihnen Durchfall auftritt, und sollten daher sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child Pugh C) ist die Neratinib-Exposition um das 2,8-fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Lebertoxizität wurde bei Patienten berichtet, die mit Nerlynx behandelt wurden. Leberfunktionstests, einschließlich Überwachung von ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollten während der Behandlung in Woche 1, in den 3 Folgemonaten monatlich und danach alle 6 Wochen bzw. solange dies klinisch indiziert ist, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit Durchfall \geq Schweregrad 3, denen intravenös Flüssigkeit zugeführt werden muss oder die Zeichen bzw. Symptome von Lebertoxizität wie zunehmende Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Gelbsucht, Schmerz oder Druckschmerz im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie aufweisen, müssen hinsichtlich der Änderungen der Leberfunktionstests beurteilt werden. Die fraktionierte Bilirubin- und Prothrombinzeit sollte während der Beurteilung der Lebertoxizität ebenfalls erfasst werden.

Linksventrikuläre Funktion

Linksventrikuläre Dysfunktion wurde mit HER2-Hemmung in Verbindung gebracht. Nerlynx wurde nicht bei Patienten mit weniger als dem unteren Grenzwert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder mit einer Krankengeschichte signifikanter Herzerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit bekannten Herz-Risikofaktoren sollte, sofern klinisch indiziert, eine Herzüberwachung, einschließlich der Beurteilung von LVEF, durchgeführt werden.

Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptorantagonisten und Antazida

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) und H2-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen. Bei Einnahme eines Antazidums sollten zwischen der Einnahme der Nerlynx-Dosis und der Einnahme des Antazidums mindestens 3 Stunden liegen.

Schwangerschaft

Neratinib kann bei Gabe an Schwangere den Fötus schädigen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nerlynx steht in Verbindung mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Patienten, die Symptome von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aufweisen, sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Begleitbehandlungen mit CYP3A4- und P-gp-Hemmern

Begleitbehandlungen mit starken CYP3A4- und P-gp-Hemmern sollten aufgrund des Risikos einer erhöhten Neratinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Nerlynx vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Wirkung anderer Substanzen auf Neratinib

CYP3A4-/P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige orale Verabreichung einer einzelnen Dosis von 240 mg Neratinib mit Ketoconazol (400 mg, einmal täglich für 5 Tage), einem starken CYP3A4-/P-gp-Hemmer, steigerte die systemische Neratinib-Exposition. C_{max} von Neratinib erhöhte sich um den Faktor 3,2 und AUC um den Faktor 4,8 bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ketoconazol gegenüber der alleinigen Verabreichung von Neratinib.

Die Begleitbehandlung mit starken CYP3A4-/P-gp-Hemmern (z. B. Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Voriconazol) sollte vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft können die Plasmakonzentration von Neratinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden werden.

Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptorantagonisten und Antazida

Die Löslichkeit von Neratinib hängt vom pH-Wert ab. Begleitbehandlungen mit Substanzen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollten vermieden werden, da die Löslichkeit und Absorption von Neratinib dadurch vermindert werden kann. Eine Einzeldosis von 240 mg Neratinib in Kombination mit Lansoprazol verringerte die AUC um bis zu 70%. Die

gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) und H₂-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen. Zwischen der Einnahme einer Nerlynx-Dosis und der Einnahme von Antazida sollten mindestens 3 Stunden liegen.

CYP3A4-/P-gp-Induktoren

Nach der wiederholten, begleitenden Verabreichung von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A4-/P-gp-Induktor, nahm die Neratinib-Exposition signifikant ab, wobei die Mittelwerte 24% und 13% der Referenzwerte (alleinige Verabreichung von Neratinib) für C_{max} bzw. AUC betragen.

Die gleichzeitige Verwendung von Neratinib mit starken CYP3A4-/P-gp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzliche Präparate, die Johanniskraut/*Hypericum perforatum* enthalten) sollte vermieden werden.

Wirkung von Neratinib auf andere Substanzen

Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Nerlynx die Wirksamkeit systemisch wirkender, hormoneller Empfängnisverhütungsmittel vermindert. Frauen, die systemisch wirkende, hormonelle Empfängnisverhütungsmittel verwenden, sollten daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Brustkrebsresistenzproteinhemmer

Neratinib hat möglicherweise eine leicht hemmende Wirkung auf das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP), wie *In-vitro*-Studien vermuten lassen. Es wurden keine klinischen Studien mit BCRP-Substraten durchgeführt. Patienten, die mit BCRP-Hemmern behandelt werden (z. B. Rosuvastatin und Sulfasalazin), sollten sorgfältig überwacht werden.

P-Glykoproteintransporter

In *In-vitro*-Studien wirkt Neratinib als Hemmer von P-Glycoproteinsubstraten (P-gp-Substraten). Bei gesunden Studienteilnehmern steigerte Digoxin C_{max} um 54% und AUC um 32% bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer oraler Dosen von Neratinib 240 mg im Vergleich zur Exposition bei alleiniger Verabreichung von Digoxin. Die Clearance-Werte von Digoxin waren bei Digoxin und Digoxin plus Neratinib äquivalent. Die hemmende Wirkung von Neratinib scheint in erster Linie die P-gp-Aktivität im Gastrointestinaltrakt aufgrund einer präsystemischen Hemmung zu betreffen. Diese präsystemische Interaktion von Neratinib mit Digoxin könnte für P-gp-Substrate mit einem engen, therapeutischen Fenster (z. B. Dabigatran, Digoxin und Fexofenadin) klinisch relevant sein. Patienten, die begleitend mit Wirkstoffen behandelt werden, deren Metabolismus P-gp-Substrate im Gastrointestinaltrakt beinhaltet, sollten sorgfältig überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Aufgrund tierexperimentell erhobener Befunde kann Neratinib bei Behandlung schwangerer Frauen den Fötus schädigen. Frauen sollten während der Einnahme von Nerlynx und bis zu 1 Monat nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Daher müssen gebärfähige Frauen während der Einnahme von Nerlynx und bis 1 Monat nach Behandlungsende hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Neratinib die Wirksamkeit systemisch wirkender, hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Frauen, die systemisch wirkende, hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sollten daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate nach Behandlungsende eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Nerlynx bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Letalität des Embryos/Fötus und Fehlbildungen beim Fötus gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Nerlynx sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Neratinib.

Falls Neratinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Nerlynx schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Neratinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen beendet oder Nerlynx abgesetzt werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen von Nerlynx für die Mutter als auch die Bedeutung des Stillens für das Kind zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität bei Frauen und Männern durchgeführt. Bei Dosierungen von bis zu 12 mg/kg/Tag wurde die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten nicht signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Nerlynx hat einen zu vernachlässigenden oder moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Erschöpfung, Schwindelgefühl, Dehydratation und Ohnmacht wurden als Nebenwirkungen von Neratinib berichtet. Der klinische Zustand des Patienten ist zu berücksichtigen bei der Beurteilung seiner Fähigkeit zur

Durchführung von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel und der Nutzen von Hämodialyse zur Behandlung einer Nerlynx-Überdosis ist unbekannt. Im Fall einer Überdosis sollten die Verabreichung ausgesetzt und allgemeine, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Im Rahmen der klinischen Studie war die am häufigsten mit einer Überdosis einhergehende Nebenwirkung Durchfall mit oder ohne Übelkeit, Erbrechen und Dehydratation.

In einer Dosisescalationsstudie wurden gesunden Studienteilnehmern Nerlynx-Einzeldosen von bis zu 800 mg verabreicht. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) schienen dosisabhängig zu sein. Nerlynx-Einzeldosen über 800 mg wurden in den klinischen Studien nicht verabreicht.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Informationen sind Anhang IIB und C der Produktinformation des European Public Assessment Report (EPAR) von Nerlynx entnommen (2).

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es wurde kein Annex IV des EPAR für Neratinib erstellt. Es liegen somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 in Tabelle 3-27 angegebenen Sicherheitsbedenken und zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem EPAR entnommen (2).

Tabelle 3-27: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen zur Pharmakovigilanz
Wichtige identifizierte Risiken		
Gastrointestinale Toxizität – Diarrhoe und Stomatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Zum optimalen Management der Diarrhoe wird eine Prophylaxe mittels antidiarrhoischer Medikation empfohlen. Richtlinien zum Management der Diarrhoe sind verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Ebenso sind weitere Informationen zur Diarrhoe in Abschnitt 4.8 der Fachinformation verfügbar. • Die Nebenwirkung Stomatitis ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation gelistet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe sind Schulungsmaterialien zur Verfügung zu stellen, um die Minimierung des Auftretens von Diarrhoe-Ereignissen zu unterstützen (siehe Annex 6 des EPAR).
Hepatotoxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Die Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben. • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung im Falle einer Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation angegeben. • Leber-bezogene Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation gelistet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Kardiotoxizität – Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der linksventrikulären Funktion sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation angegeben. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Pulmonale Toxizität – Interstitielle Lungenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Maßnahmen zur Pharmakovigilanz
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Ein besonderer Warnhinweis, dass Neratinib im Falle der Anwendung bei schwangeren Frauen den Fötus schädigen kann, ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation angegeben. Empfehlungen Nerlynx nicht während der Schwangerschaft anzuwenden und weitere Empfehlungen in Bezug auf Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation angegeben. • Präklinische Sicherheitsdaten bezüglich Reproduktionstoxizität sind in Abschnitt 5.3 der Fachinformation angegeben. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
EPAR: European Public Assessment Report; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Neratinib.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen in Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation von Neratinib sowie dem EPAR entnommen.

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. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx[®] 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.
2. European Medicines Agency (EMA). Assesment Report Nerlynx (EPAR) Procedure No. EMEA/H/C/004030/0000. 2018.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Für die Anwendung von Neratinib sind keine weiteren ärztlichen Leistungen erforderlich.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
–	–	–	–

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-28 haben den Stand Oktober 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx[®] 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.