Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®)

Roche Pharma AG

Modul 3A

Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem inoperablem HER2-positiven Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben

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

Stand: 14.01.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
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 ... 20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 26
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 26
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 103
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 106
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 108
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 113
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 113
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 126
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 126
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 127
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 131
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 131
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 132
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 133
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 135

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Arzneimittel, die zur palliativen Therapie von Brustkrebs im metastasierten Stadium zugelassen sind (zytotoxische Substanzen, Proteinkinaseinhibitoren und Antikörper*), Stand 09/2020 12
Tabelle 3-2: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (23) 28
Tabelle 3-3: UICC-Stadien für den Brustkrebs (23) 30
Tabelle 3-4: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2015 - 2016 38
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2016 (3) 39
Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation 48
Tabelle 3-7: Resultierende Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs . 50
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2021 – 2026..... 50
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die Jahre 2021 – 2026 in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs 52
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 53
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2021 53
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... 55
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 70
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 73
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 75
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 81
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 83
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (13, 19, 20) 94
Tabelle 3-19: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel 95
Tabelle 3-20: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel 95
Tabelle 3-21: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel 95
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).... 96

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen 100
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 104
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo 114
Tabelle 3-26: Zusammenfassung des RMP 127
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 133

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen (43) 31

Abbildung 2: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur Immunhistochemie (2) 32

Abbildung 3: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur *In-Situ*-Hybridisierung (2) 33

Abbildung 4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells 42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinie
Abs.	Absatz
AC	Anthrazyklin, Cyclophosphamid
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT	Alanintransaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (Herstellerabgabepreis)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartattransaminase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CEP 17	Chromosom 17
CHF	Congestive Heart Failure (Kongestive Herzinsuffizienz)
CISH	Chromogene-*in-situ*-Hybridisierung
CK 5/6	Cytokeratin 5/6
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
DCIS	Ductal Carcinoma *In Situ* (duktales Karzinom *in situ*)
DCO	Death Certificate Only (ausschliesslich mit Todesschein)
DDD	Defined Daily Doses (definierte Tagesdosis)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DMP	Disease-Management-Programme
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Abkürzung	**Bedeutung**
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ER	Estrogen (Östrogen)-Rezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
EU	Europäische Union
EG	Europäische Gemeinschaft
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKR	Gemeinsame Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= Aspartattransaminase, AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanintransaminase, ALT)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HR-	Hormonrezeptor-negativ
HRT	Hormone Replacement Therapy (Hormonersatztherapie)
i.v.	Intraveneous (intravenös)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
IHC	Immunhistochemie, syn. Immunhistologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	*In-situ*-Hybridisierung
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHI	Kongestive Herzinsuffizienz
Ki-67	Kiel 67
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobular Carcinoma *In Situ* (lobuläres Karzinom *in situ*)

Abkürzung	**Bedeutung**
LKR	Landeskrebsregister
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MBC	Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)
MUGA	Multi Unit Gated Analysis (Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association
OG	Obergrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
p.o.	per os
pTNM	TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q3w	dreiwöchentlich
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
s.c.	subcutaneous (subkutan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TRM	Tumorregister München
UG	Untergrenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
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. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3A des Dossiers lautet:

„Metastasierter Brustkrebs *(metastatic breast cancer – MBC)*

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben." (1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosis-kombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet im Modul 3A bzw. Modul 4A Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) herangezogen. (2, 3)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 23. April 2020 fand ein telefonisches Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA statt. Die Beratung bezog sich auf die ZVT für die Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs (Beratungsanforderung 2020-B-037). (2, 4)

Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel". (2)

Der G-BA führte in seiner Niederschrift zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus:

„In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers und einhelliger Empfehlungen in den Leitlinien wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet bestimmt." (2)

Die Roche Pharma AG hat im Rahmen des Beratungsgesprächs und schriftlich einen Widerspruch (Datum 19.05.2020) bezüglich der vom G-BA festgelegten ZVT geäußert. (3) Die Begründung, warum der vom G-BA vergebenen ZVT nicht gefolgt wird, ist im folgenden Abschnitt erläutert.

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

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers (pU) sind die in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA genannten Kriterien bei der Auswahl der ZVT zu berücksichtigen:

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

Das vorgesehene Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Als potentielle Vergleichstherapien kommen daher systemische Therapien in Frage, die als Monotherapie oder in Kombination zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben, zugelassen sind.

Für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs sind grundsätzlich eine Reihe von Medikamenten zugelassen: (2)

Tabelle 3-1: Arzneimittel, die zur palliativen Therapie von Brustkrebs im metastasierten Stadium zugelassen sind (zytotoxische Substanzen, Proteinkinaseinhibitoren und Antikörper*), Stand 09/2020

Wirkstoff	**Handelsname**	**Anwendungsgebiet laut Fachinformation**
Bevacizumab	Avastin®(5)	„[…] Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)- Status siehe Abschnitt 5.1. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1. […]“
Capecitabin	Xeloda® (6)	„Xeloda wird angewendet: […] – in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. – als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.“
Cyclophosphamid	Endoxan® (7)	„Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: - […] - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms […]“

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Docetaxel	Taxotere® (8)	„Brustkrebs […] TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. […]“
Doxorubicin	Doxorubicin-hydrochlorid Teva® (9)	„– Mammakarzinom […]“
Doxorubicin (liposomal)	Caelyx® (10)	„Caelyx ist indiziert: – Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. […]“
Doxorubicin (liposomal)	Myocet (11)	„Myocet liposomal in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der *First-line*-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.“
Epirubicin	Epirubicin Onkovis (12)	„Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: - Mammakarzinom […]“
Eribulin	HALAVEN® (13)	„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. […]“
5-Fluorouracil	Ribofluor® (14)	„- […] - Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom - […]“

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Gemcitabin	Gemcitabin onkovis (15)	„[…] Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/ neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.“
Ifosfamid	Holoxan (16)	„[…] Mammakarzinom Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen. […]“
Lapatinib	Tyverb® (17)	„Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren; - In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). - In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.“
Methotrexat	Methotrexat GRY® (18)	„[…] Mammakarzinome - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. […]“
Mitomycin	Mitomycin medac (19)	„Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die **intravenöse** Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: […] - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom […]“

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Mitoxantron	Onkotrone (20)	„– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. […]“
Paclitaxel	Paclitaxel onkovis (21)	„[…] Mammakarzinom: […] Paclitaxel onkovis ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel onkovis angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen. […]“
Nab-Paclitaxel	Abraxane® (22)	„Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4). […]“
Pertuzumab	Perjeta® (23)	„[…] Metastasierter Brustkrebs Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“
Trastuzumab	Herceptin® i.v. und s.c. (24, 25)	„Brustkrebs Metastasierter Brustkrebs – als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. – in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
		– in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. – in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptorpositivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. […]“
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla®(26)	“[…] Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer) Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder - eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“
Vinblastin	Vinblastinsulfat Teva® (27)	„Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – […] – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war) […]“
Vincristin	Vincristinsulfat-Teva® (28)	„Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – […] – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom […]“
Vinorelbin	Vinorelbin onkovis (29)	„Behandlung: – […] – als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.“

* Substanzen, welche explizit nur zur Behandlung von Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom zugelassen sind, sind für das vorgesehene Anwendungsgebiet nicht relevant und werden damit nicht aufgeführt. Antihormonelle Therapien, die zur Behandlung des HR-positiven Mammakarzinom indiziert sind, werden zur besseren Übersichtlichkeit in der Tabelle nicht aufgeführt.

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR+: Hormonrezeptor-positiv; i.v.: intravenös; MBC: Metastasierter Brustkrebs; s.c.: subkutan

Neben den in Tabelle 3-1 aufgeführten Zytostatika, Antikörpern und Proteinkinaseinhibitoren sind auch die folgenden antihormonellen Therapien zugelassen: Anastrozol, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Megestrol, Tamoxifen und Toremifen. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden die zugelassenen antihormonellen Therapien zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms nicht in obiger Tabelle aufgeführt, da im vorliegenden Anwendungsgebiet – analog zu den Leitlinienempfehlungen – davon auszugehen ist, dass Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten.

Primär entscheidend für die Wahl der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs ist die Überexpression des Wachstumsfaktorrezeptors HER2. Bei einem HER2-positiven Brustkrebs ist damit eine zielgerichtete Therapie mit einem Anti-HER2-Antikörper erforderlich. Zugelassen sind die anti-HER2-gerichteten Wirkstoffe: Lapatinib, Pertuzumab, Trastuzumab sowie Trastuzumab Emtansin, wobei Pertuzumab ausschließlich in Kombination mit Trastuzumab zugelassen ist.

Trastuzumab Roche als Monotherapie, Trastuzumab Emtansin und Lapatinib sind jedoch nicht für Patienten, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben, zugelassen. Daher kommen sie für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs nicht als ZVT in Frage.

Für das vorgesehene Anwendungsgebiet kommt damit laut Zulassung Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche oder Trastuzumab Roche, jeweils in Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

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

Der G-BA führt in der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu PH FDC s.c. in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs (Beratungsanforderung 2020-B-037) an: „Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht." (2)

Nach der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (Disease-Management-Programme, DMP) nach § 137f Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 20.03.2014, zuletzt geändert am 6.08.2020, in Kraft getreten am 07.10.2020, besteht bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2 die Indikation einer entsprechenden zielgerichteten Anti-HER2-Therapie. (30)

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als Vergleichstherapie im vorgesehenen Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

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

Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V zur Therapie des lokal rezidivierenden oder metastasierten Brustkrebs liegen mit Stand Oktober 2020 für die Wirkstoffe Abemaciclib, Atezolizumab, Eribulin, Olaparib, Palbociclib, Pertuzumab, Ribociblib und Trastuzumab Emtansin vor. (31–40) Weitere Nutzenbewertungen zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs wurden bzw. werden aktuell für die Wirkstoffe Alpelisib und Talazoparib durchgeführt. (41, 42) Die Anwendungsgebiete der Wirkstoffe Abemaciclib, Alpelisib, Atezolizumab, Olaparib, Palbociclib, Ribociclib, und Talazoparib betreffen jedoch explizit Patienten mit HER2- oder tripple-negativem Brustkrebs. Daher finden diese Nutzenbewertungen an dieser Stelle keine weitere Berücksichtigung zur Bestimmung der ZVT. (31–33, 35, 36, 38, 39, 41, 42)

Trastuzumab Emtansin und Eribulin sind für Patienten in der Erstlinientherapie, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben, nicht zugelassen. Daher finden deren Nutzenbewertungen an dieser Stelle ebenfalls keine weitere Berücksichtigung für die Bestimmung der ZVT.

Die Einzige im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher durchgeführte Nutzenbewertung ist die von Pertuzumab Roche. In diesem Verfahren wurde Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel verglichen. (37)

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

Die Zulassung von PH FDC s.c. in Kombination mit Docetaxel umfasst die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. (1)

Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs leiden an einer Brustkrebsunterform mit einer aggressiven Tumorbiologie und einer schlechten Prognose. (43) Dabei stellt die Überexpression des HER2-Rezeptors gleichzeitig auch den Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie dar. Heute ist erwiesen, dass die zielgerichtete Therapie gegen HER2 sowohl im kurativen Setting bei frühem Brustkrebs als auch in der palliativen Situation im fortgeschrittenen Stadium die Prognose der Patienten maßgeblich verbessert. Eine Anti-HER2-Therapie in Kombination mit Chemotherapie ist integraler Bestandteil des palliativen Behandlungskonzepts von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs. (30, 44–49) Dies gilt auch für die Behandlung nicht R0-resezierbarer oder inoperabler lokoregionärer Rezidive. (44, 47) Eine Option für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs stellt die Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einem Taxan dar.

Die S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ empfiehlt die duale Blockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit einem Taxan (1b, B). (47)

Diese Empfehlung für die Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan findet sich auch differenziert nach dem Taxanpartner (1b, A, ++ [Docetaxel]; 2b, B, ++ [Paclitaxel]; 3b, C, + [nab-Paclitaxel]) in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). (44)

Sowohl die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie empfehlen zur Therapie des metastasierten oder rezidivierenden Brustkrebs die duale Blockade mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan (bevorzugte Option; mit Docetaxel Kategorie 1, mit Paclitaxel Kategorie 2A). (48, 50)

Auch nach der gemeinsamen europäischen Leitlinie der European School of Oncology (ESO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) stellt die Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie die Empfehlung in der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs dar (I, A, Konsensus 86 %). (46)

Daneben stellt die Kombination von Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von den Leitlinien umfasste und empfohlene Therapieoption dar (AGO: 1b, B, +; ESO-ESMO: I, A, 88 %; NCCN: Kategorie 2A) (44, 46, 50)

Im Rahmen der DMP-Richtlinie wird vom G-BA bei Patienten mit HER2-positiven metastasierten Tumoren eine Behandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie empfohlen. (30) Dabei wird nicht zwischen einer Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab bzw. dualen HER2-Blockade durch Trastuzumab plus Pertuzumab unterschieden.

Zusammenfassend empfehlen die aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs als Erstlinientherapie überwiegend eine duale Blockade der HER2-Rezeptoren mit Trastuzumab plus Pertuzumab und mit niedrigerem Empfehlungsgrad auch eine anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab, jeweils in Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung aller vier in der VerfO zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kriterien ergibt sich, dass Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in Frage kommt. Aber auch die Kombination von Trastuzumab und Taxan stellt weiterhin eine von Leitlinien und dem DMP beschriebene Therapieoption dar.

Die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe sind identisch zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Sie bestehen aus denselben biologischen Wirkstoffen, es handelt sich lediglich um unterschiedliche Darreichungsformen. Die Studie FeDeriCa belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche sowie vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit in der repräsentanten neoadjuvanten Indikation, dass die fixe subkutane und die freie intravenöse Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind und damit der Zusatznutzen aus den Studien der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. übertragbar ist (Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa siehe Modul 4A Anhang 4-G).

In dem Zulassungsverfahren der PH FDC s.c., welches auf Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG beruht, werden neben der oben genannten Studie FeDeriCa zum Nachweis der klinischen Evidenz im relevanten Anwendungsgebiet die Studien der freien intravenösen Kombinationen aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, ohne erneute Bewertung zugrunde gelegt. Dies entspricht für das hier relevante Anwendungsgebiet der Vergleichstherapie aus Trastuzumab und Docetaxel. Entsprechend des Vorgehens in dem Zulassungsverfahren und weil ein Vergleich zweier Darreichungsformen mit identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht sinnvoll machbar ist, wird im Dossier Teil A für das relevante Anwendungsgebiet die größtmögliche klinische Evidenz der zu bewertenden Therapie aus Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber der Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel auf Basis der i.v.-Zulassungsstudien von Pertuzumab Roche dargestellt. Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa werden aus Transparenzgründen in Modul 4A Anhang 4-G dargestellt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beratung durch den G-BA und der Widerspruch zur Niederschrift waren Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier.

Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung. Zur Darstellung der Evidenz aus klinischen Studien wurden im Rahmen orientierender Recherchen in Leitliniendatenbanken, in der Datenbank MEDLINE und spezifisch auf den Webseiten der Fachgesellschaften identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen. Die herangezogenen Leitlinien wurden regelmäßig auf Aktualisierungen überprüft.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: http://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-037 Pertuzumab/Trastuzumab zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs; 24.6.2020.
3. Roche Pharma AG. Widerspruch zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-037 Pertuzumab/ Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs: Stand: 19.05.2020.
4. Roche Pharma AG. Beratungsanforderung zu der Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-035, 2020-B-036 und 2020-B-037; 11.2.2020.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin®: Stand: 02.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/008726 [aufgerufen am: 25.09.2020].
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Xeloda® 150/500 mg: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/005254 [aufgerufen am: 25.09.2020].
7. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan: Stand: 01.2015. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728 [aufgerufen am: 25.09.2020].
8. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Stand: 04.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118 [aufgerufen am: 25.09.2020].
9. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535 [aufgerufen am: 25.09.2020].
10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml: Stand: 10.2019. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/000068 [aufgerufen am: 25.09.2020].
11. TEVA GmbH. Fachinformation Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand: 01.2015. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014391 [aufgerufen am: 25.09.2020].
12. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Stand: 05.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613 [aufgerufen am: 25.09.2020].
13. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand: 05.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/013020 [aufgerufen am: 25.09.2020].

14. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofluor®: Stand: 02.2017. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/003520 [aufgerufen am: 25.09.2020].
15. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2019. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/022351 [aufgerufen am: 25.09.2020].
16. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan: Stand: 09.2018. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/001044 [aufgerufen am: 25.09.2020].
17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tyverb® 250 mg Filmtabletten: Stand: 09.2019. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/010808 [aufgerufen am: 25.09.2020].
18. TEVA GmbH. Fachinformation Methotrexat-GRY Injektionslösung: Stand: 09.2019. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/001516 [aufgerufen am: 25.09.2020].
19. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac: Stand: 05.2016. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021162 [aufgerufen am: 25.09.2020].
20. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Onkotrone: Stand: 10.2017. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/003037 [aufgerufen am: 25.09.2020].
21. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 01.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956 [aufgerufen am: 25.09.2020].
22. Celgene Europe B.V. Abraxane® 5 mg/ml: Stand: 01.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012534 [aufgerufen am: 25.09.2020].
23. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 04.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535 [aufgerufen am: 26.09.2020].
24. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044 [aufgerufen am: 25.09.2020].
25. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882 [aufgerufen am: 25.09.2020].
26. Roche Registration GmbH. Fachinformation Kadcyla®: Stand: 12.2019. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/015002 [aufgerufen am: 25.09.2020].
27. TEVA GmbH. Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung: Stand: 01.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012357 [aufgerufen am: 25.09.2020].
28. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml: Stand: 02.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012352 [aufgerufen am: 25.09.2020].
29. onkovis GmbH. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/013830 [aufgerufen am: 25.09.2020].
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten

am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 6. August 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3), Inkrafttreten: 7. Oktober 2020: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2277/DMP-A-RL_2020-08-06_iK-2020-10-07.pdf [aufgerufen am: 14.10.2020].

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer): Stand Beschlussfassung: 02.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/410/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant): Stand Beschlussfassung: 03.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/535/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥1%): Stand Beschlussfassung: 02.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eribulin (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, nach mind. 2 Chemotherapien; neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, nach mind. 1 Chemotherapie): Stand Beschlussfassung: 22.01.2015. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/128/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, HER2-): Stand Beschlussfassung: 16.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/463/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation b1) und b2)): Stand Beschlussfassung: 22.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel): Stand Beschlussfassung: 01.10.2013. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/65/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf:

Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer): Stand Beschlussfassung: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/ [aufgerufen am: 19.10.2020].

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant): Stand Beschlussfassung: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom, HER2+, vorbehandelte Patienten): Stand Beschlussfassung: 19.06.2014. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/95/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Fulvestrant): Stand Beschlussfassung: Mitte Februar 2021. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/581/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-): Stand Beschlussfassung: Mitte November 2020. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/554/ [aufgerufen am: 19.10.2020].
43. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. The oncologist; 14(4):320–68, 2009.
44. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
45. BC Cancer. Cancer Managment Guidelines - Chapter 6.9.0 Metastatic Breast Cancer: Stand: 11.2017. URL: http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/breast/breast#6-9-Metastatic-Breast-Cancer [aufgerufen am: 27.09.2020].
46. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. Ann Oncol, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].

48. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol; 36(26):2736–40, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697.
49. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 06.10.2020].
50. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.6.2020. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 09.2020. URL: https://www.nccn.org [aufgerufen am: 06.10.2020].

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.

Unter dem Begriff **Brustkrebs** werden bösartige Tumore des Brustdrüsengewebes zusammengefasst. Sie können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Nicht invasive Vorstufen werden als *in situ* Karzinome bezeichnet (duktales Karzinom *in situ* [DCIS], lobuläres Karzinom *in situ* [LCIS]). Bei diesen sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasive duktale Karzinom ist mit 50 – 80 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms, gefolgt vom invasiven lobulären Karzinom und anderen Subtypen. (1, 2)

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Männer erkranken selten an Brustkrebs. Ihr Anteil an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 %. (3, 4) Daher werden im gesamten Dossier die Termini Patient bzw. Patienten geschlechtsneutral verwendet.

Mit einer Prognose von 69.700 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2020 (aktuellste verfügbare Prognose basierend auf Inzidenzen von 2016) bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (Robert Koch-Institut [RKI]-Prognose für das Jahr 2020). (3) Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritte in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2017 starben 18.396 Frauen an der Erkrankung. (5)

Das **Brustkrebsrisiko** nimmt mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. (3)

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Jede vierte betroffene Frau ist bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. (3) Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren, wie z. B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine gestagenhaltige Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) mit

einer Dauer von mehr als fünf Jahren in der Postmenopause oder die Bestrahlung der Thoraxwand zur Behandlung eines Morbus Hodgkin sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum sowie einige Umweltfaktoren gelten als Risikofaktoren. (3, 6, 7) Bei 5 – 10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind insbesondere die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 zu nennen, deren Mutation risikosteigernd auf die Entstehung eines Mammakarzinoms wirkt. Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. (1, 2, 8, 9)

Das **klinische Bild der Brustkrebspatienten** ist sehr heterogen. Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust, wie tastbare Knoten, asymmetrische Veränderungen der Brust, Vorwölbungen oder Einziehungen der Brust, Einziehung der Brustwarze, Hautveränderungen und ggf. der Austritt von Flüssigkeit aus der Brustwarze. (2, 10) Erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium treten Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmten Organen in Erscheinung. (1) Beim metastasierten Brustkrebs werden am häufigsten Fernmetastasen in der Lunge, der Leber, dem Gehirn oder den Knochen gefunden. (1) Metastasen in der Lunge sowie Pleuraergüsse äußern sich durch Symptome wie Husten und Dyspnoe bis hin zu einem Erstickungsgefühl. Treten Metastasten in der Leber auf, so gehen diese mit unspezifischen Symptomen wie Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, in späteren Stadien auch mit abdominellen Schmerzen und Ikterus, Leberinsuffizienz und Aszites einher. Metastasen in den Knochen können zu Knochenschmerzen führen und die Stabilität der Knochen vermindern. Neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle bis hin zu Lähmungen können bei Hirnmetastasen auftreten. (11) In Folge einer Knochenmarkskarzinose und einer dadurch reduzierten Bildung von blutbildenden Zellen kann es zu Anämie, zu einer durch Thrombozytopenie verursachten gesteigerten Blutungsneigung und aufgrund einer verminderten Anzahl von weißen Blutzellen zu einer erhöhten Infektionsneigung kommen. (2, 10, 12–17)

Unabhängig vom Schweregrad stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms eine schwere Belastung für die Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, vor oder nach einer Operation, aber auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem, psychischem Dysstress führen. (18–21)

Klassifikationsschema und Stadieneinteilung

Die Einteilung des Mammakarzinoms in vier **Krankheitsstadien** erfolgt nach der Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür sind die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-2) sowie die Stadieneinteilung nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Tabelle 3-3). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. (22)

Tabelle 3-2: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (23)

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

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

Tabelle 3-3: UICC-Stadien für den Brustkrebs (23)

Stadium	**T-Status**	**N-Status**	**M-Status**
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1mic, T1	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1
TNM: Tumor, Node, Metastasis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			

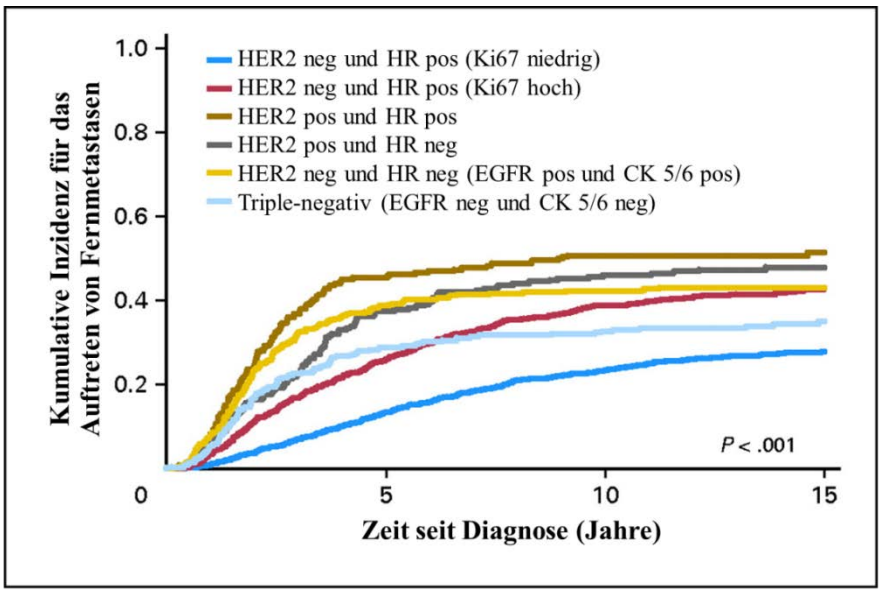
Neben der Stadieneinteilung nach TNM bzw. UICC haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose.

Prognose- und Risikofaktoren

Neben Tumorgröße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes bestimmt und finden auch bei der Auswahl einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. (2, 9, 17, 24, 25)

Gerade die neueren Erkenntnisse aus der Molekularbiologie belegen, dass das Mammakarzinom keine einheitliche Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. Heute weiß man, dass die klinische und biologische Heterogenität des Mammakarzinoms korrelieren (26, 27) Die Arbeiten von Perou und Sørlie haben gezeigt, dass es distinkte, molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. (28, 29) Diese sogenannten **intrinsischen Subtypen** werden maßgeblich über den Hormonrezeptorstatus (ER, PgR), den HER2-Status sowie die Expression von Ki-67 (Kiel 67; Marker für die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation) bestimmt. Dabei zeigen die HER2-positiven Subtypen einen ungünstigen klinischen Verlauf. (30) Daher determinieren sie prinzipielle Therapieentscheidungen bezüglich anti-HER2-gerichteter Therapie. (31) In der klinischen Praxis wird eine auf immunhistochemischer Bestimmung basierende, vereinfachte Klassifikation verwendet. (2, 32)

Bei HER2-positiven Tumoren führt die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zu einer gesteigerten Proliferationsrate und Angiogenese, einer reduzierten Apoptoserate sowie einem höheren Risiko für eine systemische Metastasierung (siehe Kurven zu ‚HER2 pos' in Abbildung 1) und im Resultat zu einer prognostisch ungünstigen, aggressiven Erkrankung. (26, 30, 33–43)



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

Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen (43)

Die Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. Der HER2-Status hat jedoch nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker. Allerdings besteht beim HER2-positiven Brustkrebs die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. (44–51)

Die zuverlässige und korrekte **Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Die häufigste Testmethode zur Bestimmung des HER2-Status ist die Immunhistochemie (IHC), bei der die Expression des HER2-Proteins auf der Oberfläche der Tumorzellen mittels einer hochspezifischen Farbreaktion nachgewiesen wird. Die Stärke der HER2-Expression wird semiquantitativ anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen bestimmt und in 0 bis 3+ kategorisiert. Eine weitere gängige Methode ist die *in-situ*-Hybridisierung (Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung [FISH] oder Chromogene-*in-situ*-

Hybridisierung [CISH]), bei der das Ausmaß der HER2-Genamplifikation mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Sonden bestimmt wird.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sowie den amerikanischen Empfehlungen der ASCO und des NCCN gilt der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein positiver FISH/ CISH-Test (HER2/ Chromosome Enumeration Probe 17 [CEP17]-Quotient ≥ 2,0 oder HER2/CEP 17-Quotient < 2 und mittlere Signalzahl pro Zelle ≥ 6,0) vorliegt (siehe auch Abbildung 2 und Abbildung 3). (2, 52, 53) Ein IHC-Score 3+ besteht, wenn eine gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen vorliegt. (2)

Für den initialen Test können IHC oder FISH/ CISH angewendet werden. (2) Eine vorrangige Bestimmung des HER2-Status mittels IHC erlaubt die klare Unterscheidung von Patienten mit HER2-positiven Tumoren (IHC 3+) und solchen mit HER2-negativer Erkrankung (IHC 0/1+). IHC 2+ Tumore (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden (Abbildung 2). (2, 52, 53) Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden. (2, 52, 53)

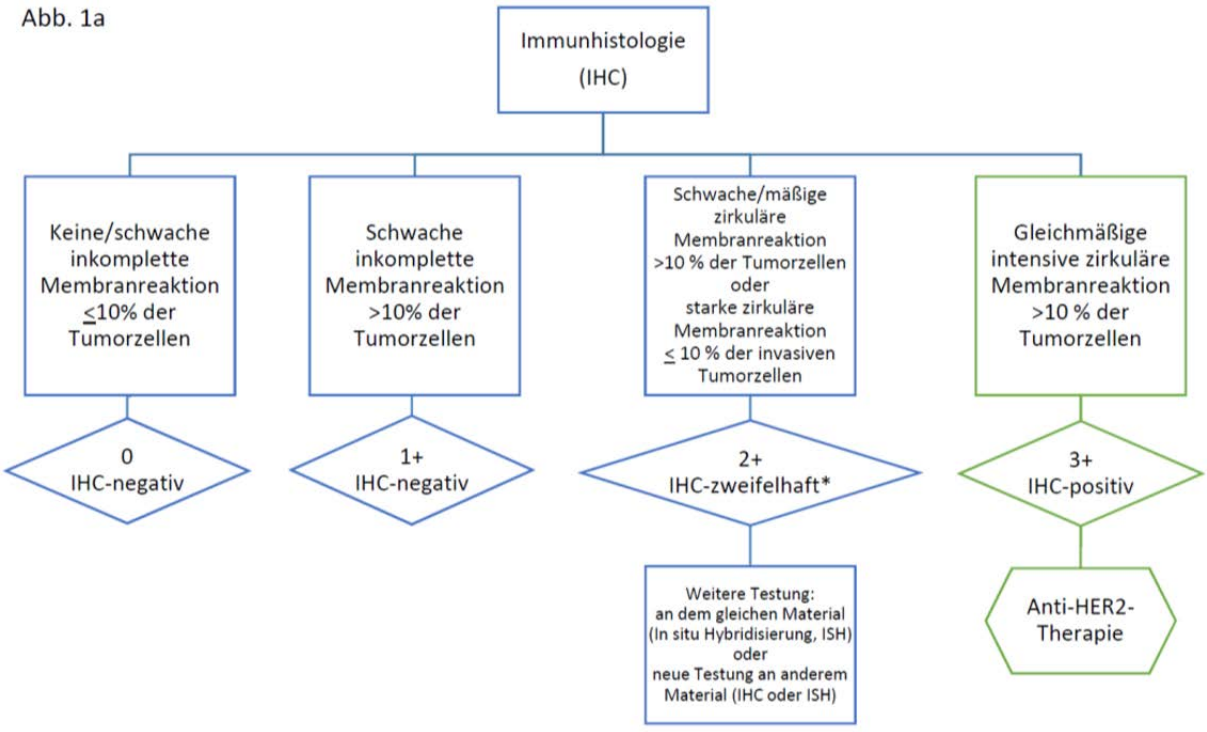


Abbildung 2: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur Immunhistochemie (2)

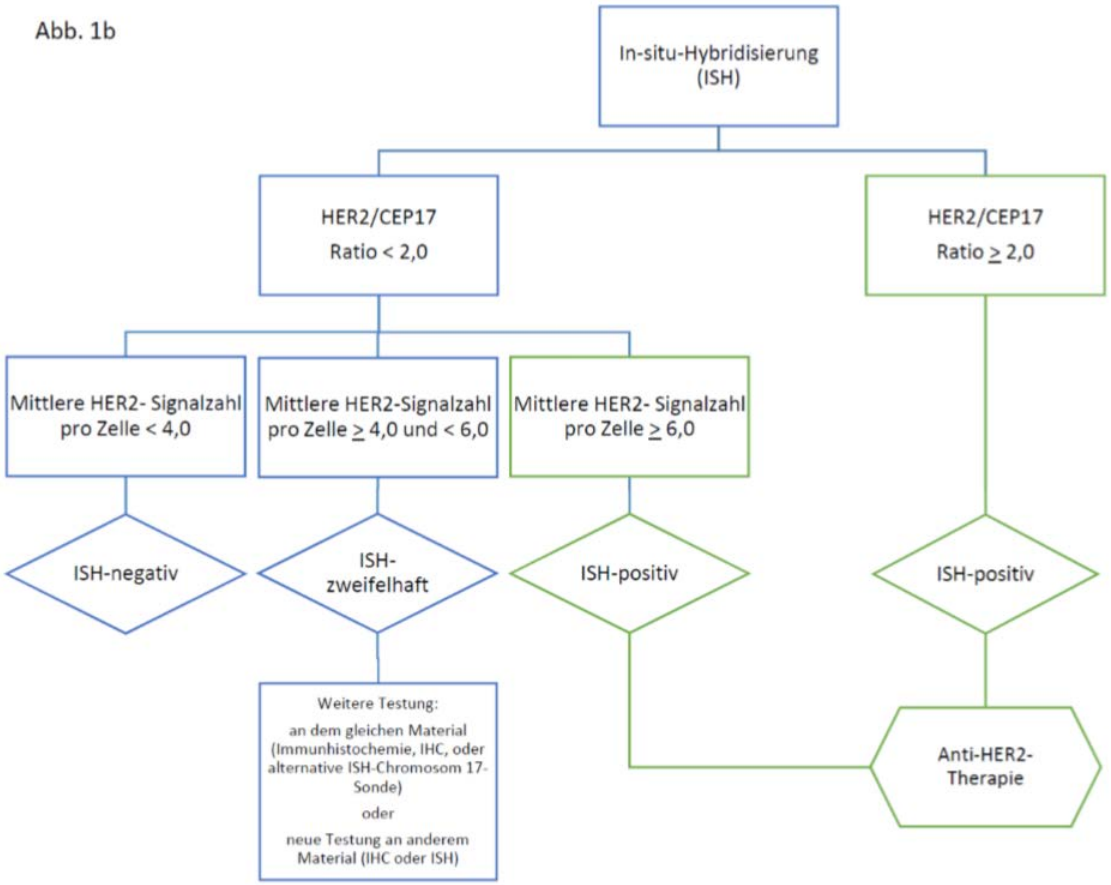


Abbildung 3: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur *In-Situ*-Hybridisierung (2)

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) umfasst Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. (54) Das Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. ist identisch zu dem der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Daher unterscheidet sich auch die Zielpopulation der PH FDC s.c. nicht von jener der freien i.v.-Kombination – die Patienten erhalten entweder die freie i.v.-Kombination oder PH FDC s.c.. (54–56)

Die **Erstdiagnose Brustkrebs** wird bei den meisten Patienten (> 90 %) in einem Stadium gestellt, in dem eine auf Brust und Axilla begrenzte Erkrankung vorliegt und die Therapie mit kurativer Intention erfolgt. (1, 3) Die verbesserte Früherkennung und die Fortschritte bei der systemischen Therapie des Brustkrebses im frühen Erkrankungsstadium haben zu einer Abnahme der Brustkrebs-assoziierten Mortalität geführt. Dennoch entwickelt mehr als ein Drittel der Patienten ein Rezidiv. (57, 58) Bei etwa 6 – 10 % der Patienten wird die Primärdiagnose Brustkrebs erst im metastasierten Stadium gestellt. (22, 59, 60)

Bei Auftreten von Fernmetastasen (M1) bestehen für diese Patienten keine Heilungsaussichten, und eine kurative Therapie ist nicht mehr möglich. (2, 17, 31, 61) Auch die Prognose von Patienten mit einem isolierten, aber inoperablen lokalen Brustkrebsrezidiv ist ungünstig. Eine nicht heilbare Situation besteht ebenfalls, wenn das isolierte, aber inoperable lokale Brustkrebsrezidiv in einem vorbestrahlten Gebiet auftritt oder wenn durch eine Bestrahlung, entweder eine vorgeschaltete Systemtherapie oder eine lokale Strahlentherapie, keine Operabilität mehr erreicht werden kann. Lokale/ lokoregionäre Rezidive werden ebenfalls Großteiles mit palliativer Zielsetzung behandelt. (2)

Ziel der palliativen Therapie ist es, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten, die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und im Idealfall das Leben des Patienten zu verlängern.

Bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs determiniert die Überexpression von HER2 die Therapie. Etwa 13 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv, d.h. sie zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. (26, 33, 34, 62) In der metastasierten Therapiesituation liegt der Anteil bei 18-20,5 %. (62–67) HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens. (33, 43–45, 68–76) Die Überexpression von HER2 bietet andererseits aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten HER2-spezifischen Therapie, sodass diese Tumore wirksam behandelt werden können und sich der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen lässt. (33, 43–45, 68–76)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Brustkrebs ist heutzutage trotz der großen Fortschritte in der Früherkennung und Therapie der Erkrankung immer noch die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland und stellt somit nach wie vor ein überaus bedeutsames Gesundheitsproblem dar. (3)

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs gibt es aktuell keinen kurativen Behandlungsansatz. Solange bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom oder inoperablem lokalen Brustkrebsrezidiv keine Heilung erzielt werden kann, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für eine möglichst wirksame palliative Therapieoption. Eine solche Therapie hat eine Verlängerung des Gesamtüberlebens,

eine möglichst lange Kontrolle der Tumorerkrankung und ein Hinauszögern der Krankheitsprogression zum Ziel.

Bei HER2-positiven Brustkrebs ist die Überexpression von HER2 einerseits mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert, ermöglicht andererseits aber auch eine zielgerichtete Therapie. Auch beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom stellt die Blockade des HER2-Rezeptors das wichtigste Therapieprinzip dar.

Trastuzumab Roche

Bereits die Entwicklung und Zulassung von Trastuzumab Roche und die damit einhergehende Zugabe der zielgerichteten Therapie gegen HER2 zur damals üblichen Chemotherapie mit Taxanen resultierte in der Erstlinientherapie von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom in einer klinisch relevanten Steigerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer signifikanten und deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. (45, 77) Die zielgerichtete Therapie gegen HER2 mit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie wurde damit zum Standard in der Behandlung von Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom. (31, 71, 78–84)

Die Weiterentwicklung von Trastuzumab Roche zur intravenösen Gabe (Herceptin®) auf eine subkutane Applikationsform von Trastuzumab Roche (Herceptin® s.c.) mit Zulassung im Jahr 2013 bietet eine Flexibilisierung der Therapie des HER2-positiven Brustkrebs. Trastuzumab Roche in der subkutanen Anwendung ist bio- und wirkäquivalent zur intravenösen Applikationsform und ist eine Alternative für Arzt und Patienten. (85)

Nach wie vor gibt es jedoch gerade im metastasierten Anwendungsgebiet einen hohen therapeutischen Bedarf. Fast jeder zweite Patient mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom erleidet nach einer Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie einen Progress. Der Progress tritt dabei oftmals schon innerhalb der ersten zwölf Monate auf. (44, 45, 50, 86) Zudem sprechen nicht alle Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom auf die Behandlung mit Trastuzumab an. (87, 88)

Die duale Blockade mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche

Die duale Antikörpertherapie mit Trastuzumab Roche und dem HER2-Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab Roche ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs als mit Trastuzumab Roche allein. Da beide Anti-HER2-Antikörper sich in ihrer Wirkung ergänzen, erreichen sie zusammen eine effektivere Blockade HER2-abhängiger und für die Tumorprogression wichtiger Signalkaskaden als Trastuzumab Roche alleine. (68, 89, 90) Das konnte *in vitro*, *in vivo* und in Phase II Studien beim Mammakarzinom gezeigt werden. (91–97)

Wie in der pivotalen Studie CLEOPATRA – der Zulassungsstudie von Pertuzumab Roche im metastasierten Brustkrebs – gezeigt, konnte durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Erstlinientherapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden. (50)

Mittlerweile ist die duale Therapie aus Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten und lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs in führenden nationalen sowie internationalen Leitlinien enthalten. (2, 24, 31, 53, 98)

Mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche steht nun eine therapeutische Option zur Verfügung. die – unabhängig von der Darreichungsform – die Prognose von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs deutlich verbessert.

Die Weiterentwicklung der neu zugelassenen Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) bedeutet eine Verringerung der Belastung durch die Behandlung in Form einer Zeit- und Ressourceneinsparung sowohl für die Patienten als auch für das medizinische Fachpersonal. (54) Die Verabreichung erfolgt innerhalb von fünf bis acht Minuten mit einer Nachbeobachtungszeit von 15-30 Minuten. (54) Gemäß Fachinformation dauert die intravenöse Gabe von Pertuzumab und Trastuzumab insgesamt mit Infusions- und Nachbeobachtungszeit zwischen 3,5 bis 9,5 Stunden (Initial- bzw. Erhaltungsdosis). (55) Somit reduziert sich insbesondere die zeitliche Belastung für die Patienten und damit auch die Aufenthaltsdauer in der medizinischen Einrichtung. Für die Klinik oder Praxis bedeutet dies eine geringere Inanspruchnahme der Praxisressourcen im Sinne der Raumbelegung, aber auch der zeitlichen Inanspruchnahme des medizinischen Fachpersonals.

Bei PH FDC s.c. handelt es sich um eine gebrauchsfertige Lösung zur subkutanen Applikation. Aufgrund der Fixdosiskombination entsteht kein Verwurf. Die subkutane Darreichungsform ermöglicht die Gabe der Anti-HER2-Therapie auch dann, wenn eine intravenöse Gabe aufgrund schwer zugänglicher Venen erschwert ist oder vom Patienten abgelehnt wird. Zudem lassen sich mögliche Fehlerquellen ausschließen, wie sie bei der intravenösen Gabe zweier unterschiedlicher Medikamente, z.B. bei Berechnung der individuellen Dosierung oder durch Verwechslungsgefahr der Ampullen/ Infusionslösungen, entstehen können.

Die subkutan verabreichte Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche ist bio- und wirkäquivalent zu der intravenös verabreichten freien Kombination dieser beiden Wirkstoffe, wie anhand der Studie FeDeriCa belegt wurde (Details Modul 4A Anhang 4-G). (99) Sie bietet eine Behandlungsalternative zur i.v.-Applikation. Eine Patientenpräferenz-Studie mit 160 Patienten bestätigt die hohe Akzeptanz für die subkutane Applikationsform. (100) In dieser Studie haben 85 % der Patienten PH FDC s.c. gegenüber der der freien i.v.-Kombination vorgezogen. Die Patienten in der Studie gaben an, die PH FDC s.c. zu bevorzugen, da sie durch die subkutane Applikation weniger Zeit in der Klinik verbringen müssen und weil die s.c.-Applikation für die Patienten komfortabler ist. Weitere Gründe waren eine geringere emotionale Belastung durch die s.c.-Applikation und geringere Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Mehrheit der Patienten gab an, durch die PH FDC s.c. Zeit gewonnen zu haben. (100) Diese Weiterentwicklung trägt dem zunehmenden Bedarf zur Flexibilisierung und Optimierung der Abläufe im klinischen Alltag Rechnung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das hier zu bewertende Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs lautet:

„Metastasierter Brustkrebs

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben“. (54)

Für das zu bewertende palliative Anwendungsgebiet liegen für Deutschland keine epidemiologischen Daten vor. Daher wurden die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität zunächst für alle Patienten mit Brustkrebs dargestellt und ein epidemiologisches Modell für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Für diese Berechnungen wurden ergänzende Quellen und Annahmen berücksichtigt.

Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Abweichungen in den im Folgenden dargestellten Berechnungen ergeben sich daher aufgrund von Rundungen zum jeweiligen Zwischenschritt.

Allen Darstellungen und Berechnungen wurden die zum Stand September 2020 aktuellsten verfügbaren Daten zugrunde gelegt.

Folgende grundsätzliche Vereinfachungen wurden für das Modell getroffen:

- Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten. Da auf Basis altersspezifischer Inzidenzen die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Brustkrebs mit weniger als 0,1 % vernachlässigbar gering ist, wurden diese nicht herausgerechnet. (60, 101)

- Das Anwendungsgebiet umfasst sowohl Frauen als auch Männer, weswegen für die Berechnung der Größe der Zielpopulation sowohl Frauen als auch Männer

berücksichtigt wurden. Allerdings erkranken Männer sehr selten an Brustkrebs; so wurden im Jahr 2016 in Deutschland insgesamt 710 Neudiagnosen verzeichnet. (3) Dies entspricht weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neuerkrankungen. Daher wurden Angaben der männlichen Patienten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität im Folgenden nicht detailliert beschrieben.

- Es wird von einer HER2-Testrate von 100 % ausgegangen.
- Es wird angenommen, dass die HER2-Positivitätsrate von Patienten mit einem inoperablen Lokalrezidiv sich nicht von den Patienten mit metastasiertem Brustkrebs unterscheidet.
- Im epidemiologischen Modell wurde angenommen, dass alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten.

Prävalenz des Brustkrebses

Die Darstellung in der folgenden Tabelle beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2015 – 2016. Einzelne Stadien werden dabei nicht berücksichtigt. Gemäß der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) in Deutschland Ende 2016 bei ca. 313.514 erkrankten Frauen (Datenbankstand: Dezember 2019). (3)

Insgesamt wird bei Frauen von 2015 bis 2016 eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet (Tabelle 3-4; letzten verfügbaren 2 Jahre).

Tabelle 3-4: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2015 - 2016

	2015		**2016**	
Altersgruppen	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**	**Männer**
0 – 44	23.408	69	22.818	69
45 – 54	63.148	227	62.563	228
55 – 64	73.862	458	73.295	473
65 – 74	75.032	763	72.240	757
75 +	81.632	1.040	82.598	1.088
5-Jahres-Prävalenz	317.082	2.557	313.514	2.615

Quelle: RKI Datenbankabfrage zur Prävalenz (Datenbankstand: Dezember 2019) (102)
RKI: Robert Koch-Institut

Inzidenz des Brustkrebses

Das RKI verzeichnete ca. 68.950 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2016 (Tabelle 3-5). Die aktuell zur Verfügung stehende Prognose des RKI (letzten Inzidenzzahlen von 2016) geht für das Jahr 2020 von 69.700 Neuerkrankungen bei Frauen aus. (3)

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2016 bei Frauen im Alter von 64 Jahren und bei Männern im Alter von 72 Jahren (Tabelle 3-5). Die Altersgruppen ab 65 Jahren waren am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen. (60, 101)

Nach Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2005 und 2009 sind die Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen und nach einem zwischenzeitlichen Gipfel seitdem leicht rückläufig. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der ersten Phase des Screening-Programms Tumore früher entdeckt wurden. (3)

Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2016 (3)

Neuerkrankung	**Frauen**	**Männer**
Absolute Zahl	68.950	710
Mittleres Erkrankungsalter	64	72
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	69.700[1]	750

[1] unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten für Frauen zwischen 50 und 74 Jahren ab 2014
ICD: International Classification of Diseases

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Da für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Moduls keine direkten Zahlen vorliegen, wurde ein epidemiologisches Modell entwickelt. Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation (Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs) abzuschätzen, da die Krebsregisterdaten in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf enthalten. Sie umfassen daher vor allem auch Patienten in früheren Stadien oder vorbehandelte Patienten mit einer unbekannten Anzahl an Therapielinien und unbekannten Vortherapien. Prävalenzdaten würden daher die relevante Patientenzahl überschätzen. Je länger die Patienten prävalent sind, desto unsicherer wird die Abschätzung der Veränderung in Therapielinien, Vortherapien, Stadien oder Mutationen.

Krankheitsspezifische Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/ oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinientherapie eines Brustkrebssubtyps mit aggressivem Krankheitsverlauf, weswegen sich krankheits-spezifische Mortalitätsraten prinzipiell zur Schätzung dieser Zielpopulation eignen würden. Da

jedoch die Todesursache nicht bei allen Patienten unmittelbar auf ihre Erkrankung zurückgeführt werden kann, weisen Mortalitätsdaten eine größere Unsicherheit bezüglich der Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung und die Therapielinie auf als Inzidenzraten.

Inzidenzraten eignen sich in verschiedenen Situationen, aber auch zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/ oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur kurzer Überlebenszeit. Zudem eignen sich Inzidenzdaten zur Schätzung der Anzahl von Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, wenn belastbare Daten zum Krankheitsverlauf von der Erstdiagnose bis zum metastasierten Stadium für Deutschland zur Verfügung stehen. Dies ist für das vorliegende Anwendungsgebiet der Fall. Deshalb wurde auf Grund der heute verbesserten Datenlage zur Brustkrebs-Inzidenz und der Progressionsraten zur Berechnung der Zielpopulation abweichend vom epidemiologischen Modell im Pertuzumab Roche-Dossier aus dem Jahr 2013 zur Behandlung des metastasierten Brustkrebs ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. (60, 103)

Die Inzidenz vernachlässigt allerdings solche Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven oder von Fernmetastasen (M1, Stadium IV) erleiden. Um einer dadurch bedingten Unterschätzung der Populationsgröße entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Lokalrezidive oder Fernmetastasen entwickelten, im Modell ergänzt.

Die aktuellen Inzidenzangaben für Brustkrebs reichen bis ins Jahr 2016. Eine Prognose wurde vom RKI nur bis zum Jahr 2020 erstellt. (3) Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch noch eine 5-Jahres-Prognose der Brustkrebs-Neuerkrankungen bis zum Jahr 2026. (60)

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe Abbildung 4)

Berechnung/ Prognose der Brustkrebsinzidenz (Brustkrebs-Neuerkrankungen in Deutschland)

1) Berechnung der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die für eine Erstlinientherapie (1L mBC) in Frage kommen

    a. Berechnung des Anteils an neu diagnostizierten Patienten mit Brustkrebs im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV, M1)

    b. Berechnung des Anteils an Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-III, M0) erstdiagnostiziert wurden

    c. Berechnung des Anteils an Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-III, M0) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden

d. Berechnung der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs insgesamt in der Erstlinie

2) Berechnung der Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in der Erstlinie

   a. Berechnung des Anteils an Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-III, M0) erstdiagnostiziert wurden

   b. Berechnung des Anteils an Patienten mit Brustkrebs, die in einem frühen Stadium (UICC-Stadien I-III, M0) erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung ein Lokalrezidiv entwickelten

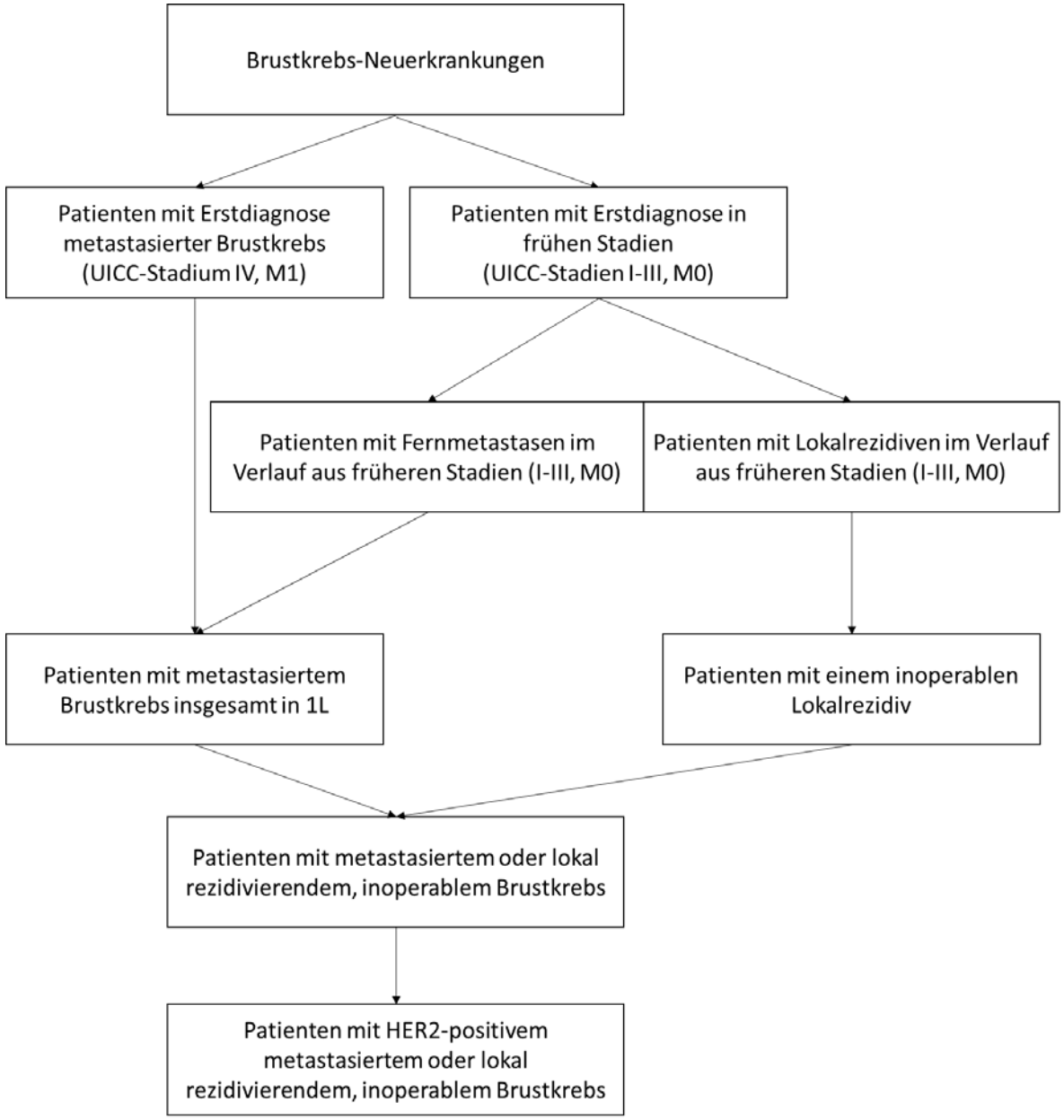
   c. Berechnung des Anteils an Patienten mit einem inoperablem Lokalrezidiv

3) Berechnung der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben

   a. Berechnung der Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

   b. Berechnung des Anteils an Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Im Folgenden wurde aus allen Schritten der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wurde jeweils eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen (siehe auch Tabelle 3-6).



HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

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

Ad (1) Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD (Bundesrepublik Deutschland) 1987 und DDR (Deutsche Demokratische Republik) 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts verwendet. (60) Hier wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die den Annahmen der älteren,

von RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland GEKID verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4 am ehesten folgt.

Zunächst wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Brustkrebs für die Jahre 2017 bis 2026 prognostiziert. Bei dieser Prognose der Inzidenzraten wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt. (3) Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen aus dem Jahr 2016 wurden somit konstant fortgeschrieben. Damit soll vermieden werden, dass der transiente Effekt der Einführung des Mammographiescreenings überproportional berücksichtigt wird. Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der verbleibenden Altersgruppen der Frauen und alle Altersgruppen der Männer ermittelt. (104) Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienten die Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016. (60) Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben.

Um die absolute Anzahl an Neuerkrankungsfällen zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-5). (60)

Anhand der Berechnungen aus dem Modell wird für das Jahr 2021 eine Anzahl von **70.447 Neuerkrankungen** bei Patienten mit Brustkrebs in Deutschland erwartet (Tabelle 3-8).

Ad (2) Berechnung der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinientherapie

Ad (2a) Anteil an Patienten, die in einem metastasierten Stadium (M1 bzw. UICC IV) erst-diagnostiziert werden

Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt das relative Überleben für 49.519 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) detailliert nach pTNM aus den Diagnose-jahrgängen 1998 bis 2017. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich **7,2 %** der Patienten bei Diagnose im metastasierten Stadium befinden (M1). (22)

Somit werden für das Jahr 2021 **5.090 Patienten** mit Erstdiagnose in einem metastasierten (M1) Stadium ermittelt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten gerundeten Werte nicht immer zur Gesamtzahl auf. (60)

Ad (2b) Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium (UICC I-III bzw. M0) erst-diagnostiziert werden

Der oben genannten Auswertung des TRM aus den Diagnosejahren 1998 bis 2017 ist zu entnehmen, dass sich **92,8 %** der Patienten bei Diagnose in einem nicht-metastasierten Stadium (T1-T4, Nx, M0) der Erkrankung befinden. (22)

Somit werden für das Jahr 2021 **65.357 Patienten** ermittelt, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden.

Ad (2c) Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden

Gemäß der obigen Auswertung des TRM werden im Jahr 2021 **65.357** Brustkrebspatienten in frühen Stadien erstdiagnostiziert.

Ein erheblicher Anteil dieser Patienten entwickelt nach einigen Jahren eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven und/oder Fernmetastasen (M1, UICC Stadium IV) (spezifisch zu Lokalrezidiven siehe Ad [3]). Eine Auswertung des TRM mit insgesamt 49.409 Patienten im Zeitraum von 1998 bis 2017 analysiert die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis in Form von Fernmetastasen. (22) Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen nach 15 Jahren Follow-up bei **20,9 %**.

Basierend auf 65.357 Brustkrebspatienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert werden, erleiden davon **13.660 Patienten** im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen.

Ad (2d) Anteil an Patienten mit metastasiertem Brustkrebs insgesamt in der Erstlinie

Addiert man zu den 13.660 Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden, die Anzahl an Patienten, die in einem metastasierten Stadium erstdiagnostiziert wurden (5.090 Patienten), ergibt dies eine Anzahl von insgesamt **18.749 Patienten** mit metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinientherapie.

Ad (3) Berechnung der Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Ad (3a) Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium (UICC I-III bzw. M0) erstdiagnostiziert werden

Dieser Schritt entspricht Ad (2b): Für das Jahr 2021 wurden **65.357 Patienten** ermittelt, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden.

Ad (3b) Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven erleiden

Wie bereits unter Ad (2c) beschrieben, entwickelt ein erheblicher Anteil dieser Patienten nach einigen Jahren eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven oder von Fernmetastasen. In oben genannter Auswertung des TRM mit insgesamt 49.409 Patienten im Zeitraum von 1998 bis 2017 wird auch die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis in Form von Lokalrezidiven gezeigt. (22) Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven nach 15 Jahren Follow-up bei **11,0 %**.

Basierend auf 65.357 Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert werden, erleiden davon **7.189 Patienten** im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven.

Ad (3c) Anteil an Patienten mit einem inoperablem Lokalrezidiv

Zur Ermittlung des Anteils an Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und in den zur Bestimmung der ZVT herangezogenen Leitlinien durchgeführt. Dabei wurden nur wenig relevante Quellen identifiziert (siehe Variation der Parameter auf der nächsten Seite). In einer Auswertung von 2.544 Patienten, welche zwischen 1970 und 1989 am Nationalen Institut in Mailand operiert worden waren, wurden die Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten in Bezug auf Lokalrezidive re-analysiert. Davon zeigten 209 Patienten ein Lokalrezidiv und 12 dieser 209 Patienten **(5,7 %)** waren inoperabel. (105)

Somit werden für das Jahr 2021 **413 Patienten** mit inoperablem Lokalrezidiv ermittelt.

Ad (4) Berechnung der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Ad (4a) Anzahl an Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Addiert man zu den 18.749 Patienten mit metastasierten Brustkrebs in der Erstlinientherapie (Schritt 2) die 413 Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form eines inoperablen Lokalrezidivs erleiden (Schritt 3), so ergibt dies eine Anzahl von **19.162 Patienten**.

Ad (4b) Anteil an Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Eine gesonderte Auswertung des TRM zu Rezidivraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp des Brustkrebs umfasst Daten von 32.450 Patienten mit invasivem Mammakarzinom als singuläres Erstkarzinom der Diagnosejahre 2004 bis 2015. Dieser Analyse ist zu entnehmen, dass **20,5 %** der Patienten im primär metastasierten Stadium (M1) HER2-positiv sind. (67)

Basierend auf 19.159 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in Erstlinientherapie wird daher angenommen, dass **3.925 Patienten** HER2-positiv sind.

Diese Patienten bilden die Zielpopulation für das zu bewertende Anwendungsgebiet in der Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebs mit PH FDC s.c. in Kombination mit Docetaxel.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation von PH FDC s.c. in der Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des Brustkrebs im Jahr 2021 ermittelt (70.447 Patienten). Danach wurde der Anteil an Patienten mit metastasiertem Brustkrebs bei Erstdiagnose berechnet (5.090). Daraus ergibt sich der Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs (65.357 Patienten). Von diesem Anteil wurden die Patienten berechnet, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf

ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erlitten (13.660 Patienten). Addiert zu dem Anteil an Patienten mit neudiagnostiziertem metastasiertem Brustkrebs (5.090 Patienten) ergibt dies eine Anzahl von 18.749 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs insgesamt, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen.

Von dem Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, wurden außerdem die Patienten berechnet, welche im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven erlitten (7.189). Davon wurde der Anteil der Patienten mit einem inoperablen Lokalrezidiv ermittelt (413). Danach wurden die 18.749 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs insgesamt und die 413 Patienten mit einem inoperablen Lokalrezidiv addiert. Dies ergibt eine Anzahl von 19.162 Patienten. Davon sind 20,5 % der Patienten HER2-positiv (3.925). Somit ergeben sich **3.925 Patienten** für das hier relevante palliative Anwendungsgebiet von PH FDC s.c..

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung

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

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

- Ad (2a und 2b): Stadienverteilung bei Erstdiagnose

Wie oben beschrieben, enthält das TRM Informationen nach pTNM zu 49.519 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017. (22) Lediglich zu 4,2 % der Patienten fehlen Angaben zum pTNM. Damit ist diese Quelle sehr belastbar. Das TRM ist aber möglicherweise nicht repräsentativ für Gesamtdeutschland. Epidemiologische Landeskrebsregister verfügen oftmals über keine Angaben zu UICC-Stadien oder besitzen nur Angaben zu T-Stadien und haben nicht die Aktualität der Daten des TRM. Weiterhin weisen viele Landeskrebsregister hohe Anteile an unbekannten Stadienangaben auf, z.T. werden über 30 % der Patienten als „unbekannt“ klassifiziert. Zudem sind oft Mängel durch hohe DCO-Raten (Death Certificate Only) oder ungenügende Vollzähligkeit festzustellen. Deshalb werden die Auswertungen mancher Landeskrebsregister nur für die Spanne herangezogen. (22, 106–114). Es ergibt sich dabei für die frühen Stadien (UICC I-III) eine Spanne von 90,0-94,0 %. Für das metastasierte Stadium (UICC IV) im Umkehrschluss eine Spanne von 6,0-10,0 %. Diese sind in der gleichen Größenordnung wie die Auswertung des TRM (unter Betrachtung der jeweils letzten verfügbaren Jahresberichte). Diese werden somit als Unter- bzw. Obergrenze für diese Parameter verwendet. Berücksichtigt wurden das Gemeinsame Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, das Krebsregister Schleswig-Holstein, das Bremer Krebsregister, das hamburgische Krebsregister, Krebsregister Baden-Württemberg und das Hessische Krebsregister. (60)

- Ad (2c) Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden

Als plausibelster Wert wurde das maximal verfügbare Follow-up des TRM bezüglich der kumulativen Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen nach 15 Jahren verwendet. Die Ermittlung der kumulativen Inzidenz von Fernmetastasen basiert auf einer Auswertung des TRM von insgesamt 49.409 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2017. In diesem Zeitraum beträgt die kumulative Inzidenz für Fernmetastasen 20,9 %. (22) Betrachtet man die kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen innerhalb von zehn Jahren nach Diagnose, so fällt der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen nur geringfügig aus (17,7 % nach zehn Jahren). Dieser Wert wird als Untergrenze verwendet.

Eine gesonderte Auswertung des TRM zeigt die Zeit bis zum Auftreten einer Metastase bei M0-Patienten spezifisch nach molekularem Subtyp. Es wurden dafür 29.829 Patienten der Diagnosejahre 2004 bis 2015 ausgewertet. (67) Nach zehn Jahren wurden bei ca. 16 % der Patienten mit HER2-positiven Subtyp Fernmetastasen diagnostiziert. Dies ist somit in der gleichen Größenordnung wie die Untergrenze. Da diese Auswertung jedoch nur graphisch verfügbar und nicht numerisch ablesbar ist, wird sie als Quelle nicht direkt herangezogen. Mangels alternativer Quellen wird keine Obergrenze gebildet.

- Ad (3b) Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven erleiden

Als plausibelster Wert wurde das maximal verfügbare Follow-up des TRM verwendet. Die sind 15 Jahre basierend auf einer Auswertung von 1998 bis 2017 mit insgesamt 49.409 Patienten. Die kumulative Inzidenz von Lokalrezidiven beträgt 11,0 %. (22) Betrachtet man die kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Lokalrezidiven nach zehn Jahren, so fällt der Anteil der Patienten mit Lokalrezidiven nur geringfügig aus (8,5 % nach 10 Jahren). Dieser Wert wird als Untergrenze verwendet.

Eine gesonderte Auswertung des TRM zeigt die Zeit bis zum Lokalrezidiv spezifisch nach molekularem Subtyp für 32.340 Patienten mit invasivem Mammakarzinom als singuläres Erstkarzinom der Diagnosejahre 2004 bis 2015. (67) Nach zehn Jahren wurde bei ca. 12 % der Patienten mit HER2-positivem Subtyp ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Dies ist somit in der gleichen Größenordnung wie der plausibelste Wert (11,0 %). Da diese Auswertung jedoch nur graphisch verfügbar und nicht numerisch ablesbar ist, wird sie als Quelle nicht direkt herangezogen. Mangels alternativer Quellen wird keine Obergrenze gebildet.

- Ad (3c) Anteil an Patienten mit einem inoperablem Lokalrezidiv

Im Rahmen der orientierenden Literatursuche wurden nur wenige relevante Quellen ermittelt. Zwei weitere Auswertungen aus Frankreich und den USA mit gleicher Qualität und im gleichen Zeitraum wie die italienische Auswertung, die für die Berechnung des plausibelsten Wertes

(5,7 %) herangezogen wurde, zeigen Anteile von 2,6 % bis 18,6 %. (105, 115, 116) Diese wurden als Unter- und Obergrenze verwendet.

- Ad (4b): Anteil an Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Die Jahresberichte der epidemiologischen Landeskrebsregister zeigen keine Auswertungen zum HER2-Status. Der plausibelste Wert basiert auf einer Auswertung des TRM und beträgt 20,5 %. Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit weniger Patienten (15.332 Patienten) aus Deutschland hat gezeigt, dass der Anteil HER2-positiver Patienten mit Fernmetastasen 18,0 % beträgt. (66) Dieser Anteil wird mangels alternativer Quellen auch für die Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv veranschlagt. Als Untergrenze wird somit 18,0 % gewählt, mangels alternativer Quellen mit gleicher Qualität und Repräsentativität wird keine Obergrenze gebildet.

Zur Berechnung der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation von PH FDC s.c. für das Anwendungsgebiet des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs in der ersten Linie wurden die Werte der jeweiligen Parameter wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-6 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen			
Inzidenz/ Prognose	70.447 im Jahr 2021	keine	Sowohl die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2016). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad (2) Berechnung der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinie			
Ad (2a) Berechnung des Anteils an Patienten, die in einem metastasierten Stadium (UICC IV, M1) erstdiagnostiziert werden			
Anteil Patienten mit Tumorstadium UICC IV bzw. M1	7,2 % (22)	6,0–10 % (60)	Das TRM weist hohe Patientenzahlen mit Tumorstadium über einen sehr langen und auch aktuellen Zeitraum auf. Es wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Daten aus verschiedenen epidemiologischen LKR in Deutschland wird eine Unter- und Obergrenze gebildet.

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (2b und 3a) Berechnung des Anteils an Patienten, die in einem frühen Stadium (UICC I-III, M0) erstdiagnostiziert werden			
Anteil Patienten mit frühen Brustkrebsstadien (UICC I-III bzw. M0)	92,8 % (22)	90,0–94,0 % (60)	Das TRM weist hohe Patientenzahlen über einen sehr langen und auch aktuellen Zeitraum auf sowie weniger unbekannte Stadienangaben und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen LKR in Deutschland wird eine Unter- und Obergrenze gebildet.
Ad (2c) Berechnung des Anteils an Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden			
Progressionsrate: Entwicklung von Fernmetastasen	20,9 % (nach 15 Jahren) (22)	UG: 17,7 % (nach 10 Jahren) (22)	Die Progressionsraten entstammen dem aktuellen Bericht des TRM. Die Variation der Patientenanteile mit Entwicklung von Fernmetastasen im zeitlichen Verlauf beruht auf 10-Jahres-Progressionsraten (als UG).
Ad (3) Berechnung der Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in der Erstlinie			
Ad (3b) Berechnung des Anteils an Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert werden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Lokalrezidiven erleiden			
Progressionsrate: Entwicklung von Lokalrezidiven	11,0 % (nach 15 Jahren) (22)	UG: 8,5 % (nach 10 Jahren) (22)	Progressionsraten entstammen dem aktuellen Bericht des TRM. Die Variation der Patientenanteile mit Entwicklung von Lokalrezidiven im zeitlichen Verlauf beruht auf 10-Jahres-Progressionsraten (als UG).
Ad (3c) Berechnung des Anteils an Patienten mit einem inoperablem Lokalrezidiv			
Anteil Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv	5,7 % (105)	2,6–18,6 % (115, 116)	Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE wurden nur drei relevante Literaturquellen identifiziert. Alle drei Quellen sind von vergleichbarer Qualität. Die Daten dieser Publikationen bilden die Unter- und Obergrenze.
Ad (4) Berechnung der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs			
Ad (4b) Berechnung des Anteils an Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs			
Anteil HER2-positiver Patienten im metastasierten Stadium	20,5 % (67)	UG: 18,0 % (66)	Die Anteile an HER2-positiven Patienten entstammen dem TRM. Mit den Anteilen aus einer Biomarker-Studie mit weniger Patienten wird eine UG gebildet.
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; LKR: Landeskrebsregister; OG: Obergrenze; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; UG: Untergrenze			

Tabelle 3-7: Resultierende Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs

Schätzung	**Resultierende Spanne der Prognose für die Zielpopulation 2021**
Obergrenze	4.555
Punktschätzer (plausibelster Wert)	3.925
Untergrenze	2.807

Damit ergibt sich für die Population der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die im Jahr 2021 für eine Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, einen plausibelsten Wert von 3.925 Patienten mit einer geschätzten Ober- bzw. Untergrenze von 4.555 bzw. 2.807 Patienten in Deutschland (siehe Tabelle 3-7).

Fazit

Die Gesamtpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die im Jahr 2021 für eine Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, beträgt **3.925** Patienten. Die Angabe ist belastbar, stellt jedoch aus zwei Gründen eine leichte Überschätzung dar. Im epidemiologischen Modell wird das Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven separat betrachtet. Diese treten jedoch häufig gleichzeitig bei einem Patienten auf. Diese Patienten werden daher doppelt in den Auswertungen gezählt. (22, 117) Weiterhin wird im epidemiologischen Modell angenommen, dass alle Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, diese auch erhalten haben, so dass z.B. Patienten mit Kontraindikationen mitgezählt werden. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt. (60)

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2021 – 2026

Jahr	**2021**	**2022**	**2023**	**2024**	**2025**	**2026**
Deutsche Bevölkerung (in Tausend)[1]	83.483	83.557	83.605	83.615	83.587	83.520
Brustkrebsinzidenz (ICD-10 C50)[2]	70.447	70.444	70.414	70.433	70.470	70.545
Patienten mit Erstdiagnose Brustkrebs im metastasierten Stadium[3]	5.090	5.090	5.087	5.089	5.091	5.097
Patienten mit Erstdiagnose Brustkrebs im frühen Stadium[4]	65.357	65.354	65.327	65.344	65.379	65.448
Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Fernmetastasen erleiden[5]	13.660	13.659	13.653	13.657	13.664	13.679
Patienten mit metastasiertem Brsutkrebs insgesamt[6]	18.749	18.749	18.741	18.746	18.756	18.775

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Lokalrezidive entwickeln[7]	7.189	7.189	7.186	7.188	7.192	7.199
Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv[8]	413	413	413	413	413	413
Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs[9]	19.162	19.161	19.153	19.158	19.169	19.189
Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs[10]	3.925	3.925	3.923	3.924	3.926	3.930
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben[11]	3.925 (2.807 - 4.555)	3.925 (2.807 - 4.555)	3.923 (2.805 - 4.553)	3.924 (2.806 - 4.554)	3.926 (2.808 - 4.556)	3.930 (2.811 - 4.561)

[1] Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2019 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung verwendet (Variante 6 G1-L2-W2). (118, 119)

[2] Bei dieser Prognose der Inzidenzraten wurde der Vorgehensweise des RKI gefolgt. (3) Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen aus dem Jahr 2016 wurden somit konstant fortgeschrieben. Damit soll der transiente Effekt der Einführung des Mammographie-Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden. Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der verbleibenden Altersgruppen der Frauen und alle Altersgruppen der Männer ermittelt. (104) Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienten die Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016. (67) Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben. (60)

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. (60)

[3] Laut TRM beträgt der Anteil an Neuerkrankungen im metastasiertem Stadium 7,2 %. (22)

[4] Laut TRM beträgt der Anteil an Neuerkrankungen in frühen Brustkrebsstadien 92,8 %. (22)

[5] Der Anteil an Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung beträgt 20,9 % nach 15 Jahren (22)

[6] Der Anteil an Patienten mit metastasiertem Brustkrebs insgesamt ergibt sich aus der Addition der Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden mit dem Anteil an Patienten, die in einem metastasierten Stadium erst-diagnostiziert wurden.

[7] Der Anteil an Patienten mit Lokalrezidiven im Verlauf ihrer Erkrankung beträgt 11,0 % nach 15 Jahren. (22)

[8] Der Anteil an Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv wurde aus einer Publikation mit 5,7 % bestimmt. (105)

[9] Addition der Patienten mit metastasierten Brustkrebs mit Patienten mit einem inoperablen Lokalrezidiv.

[10] Für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs wird ein Anteil von 20,5 % HER2+ angenommen. (67)

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026

[11] Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern. Alle Rechenschritte wurden im Modell für jeden Zwischenschritt getrennt für Frauen und Männer durchgeführt, werden aber in dieser Tabelle bei jedem Zwischenschritt gerundet in Summe dargestellt. (60)

BRD: Bundesrepublik Deutschland; DDR: Deutsche Demokratische Republik; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; ICD: International Classification of Diseases; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München

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

Auf Basis des oben beschriebenen Inzidenzmodells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation, die in Deutschland für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs mit der PH FDC s.c. in Frage kommen, über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-9):

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die Jahre 2021 – 2026 in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs

2021	2022	2023	2024	2025	2026
3.925 (2.807 - 4.555)	3.925 (2.807 - 4.555)	3.923 (2.805 - 4.553)	3.924 (2.806 - 4.554)	3.926 (2.808 - 4.556)	3.930 (2.811 - 4.561)

Angegeben sind der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze (in Klammern) der Zielpopulation.

Quelle: Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist in einer separaten Excel-Tabelle als Quelle hinterlegt (60) und in Tabelle 3-8 dargestellt.

PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe

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

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

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)**
PH FDC s.c. in Kombination mit Docetaxel	3.925 (2.807 – 4.555)	3.448 (2.465 – 4.001)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe		

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt.

Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,8 % (73.052.555/ 83.166.711), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird. (66, 120) Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2021 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 gezeigt.

Der plausibelste Wert an GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage kommen, beträgt somit 3.448 Patienten (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2021

		Anzahl Patienten
A	Brustkrebs-Neuerkrankungen	70.447
B	Patienten mit Erstdiagnose Brustkrebs im metastasierten Stadium (7,2 % aus A)	5.090
C	Patienten mit Erstdiagnose Brustkrebs im frühen Stadium (92,8 % aus A)	65.357
D	Davon Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen erleiden (20,9 % aus C)	13.660

E	Patienten mit metastasiertem Brustkrebs insgesamt (D plus B)	18.749
F	Patienten, die in frühen Stadien erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf Lokalrezidive entwickeln (11,0 % aus C)	7.189
G	Patienten mit inoperablem Lokalrezidiv (5,7 % aus F)	413
H	Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (G plus E)	19.162
I	Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (20,5 % von H)	3.925
J	Davon GKV-Patienten (87,7 % von I)	3.448
K	**Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen**	**3.448**

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

Quelle: Tabelle 3-8

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe

Die Zielpopulation der PH FDC s.c. unterscheidet sich nicht von der der freien i.v.-Kombination. Damit gibt es hinsichtlich der Patientenpopulation in der Indikation keinen Unterschied im Vergleich zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Es wird damit bei der Behandlung dieser Patienten lediglich zu einer Umverteilung von der intravenösen zur subkutanen Darreichungsform kommen. Durch die Einführung der subkutanen Darreichungsform werden keine zusätzlichen Patienten behandelt.

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**
PH FDC s.c. in Kombination mit Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	Erheblich*	3.448 (2.465 – 4.001)
* Das Ausmaß des Zusatznutzens bezieht sich auf den Vergleich von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einem Taxan. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe			

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.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 3.448 erwachsene GKV-Patienten, die für eine Therapie mit der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben“ in Frage kommen, ermittelt.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne von 2.465 – 4.001 Patienten für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [DKG], RKI, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], [GEKID], Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [ADT] und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels manueller Suche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da das RKI für die vorliegende Fragestellung die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland darstellt. Zur Brustkrebsinzidenz liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2016) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. (5)

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2019 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen

ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung verwendet (Variante 6 G1-L2-W2). (60)

Angaben zum Anteil der Patienten mit frühem oder metastasiertem Brustkrebs und zum Anteil derer mit HER2-positivem Brustkrebs wurden sowohl aus Publikationen, den Jahresberichten der epidemiologischen Landeskrebsregister als auch dem Tumorregister München entnommen. (22, 60, 66, 67, 105, 115, 116)

Zur Identifizierung des Anteils an Patienten mit einem inoperablen Lokalrezidiv wurde eine orientierende Suche in MEDLINE am 15.April 2020 getätigt. Diese beinhaltete unter anderem die MESH Terms „breast neoplasms“, „palliative care“, „neoplasm recurrence, local“, „incidence“, „prevalence“, „prognosis“ sowie Keywörter wie breast cancer und Synonyme dazu, inoperab*, unoperab*, unresectable, irresectable, recurre* relapse* recrudenscen*.

Angaben zum Anteil der Patienten mit inoperablen Lokalrezidiven wurden aus Publikationen und den Auswertungen des TRM entnommen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 bis 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben“ abgeleitet. (60)

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen. (120)

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Harbeck N, Kiechle M, Paepke S, Schmalfeldt B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Onkologie integrativ -Konventionelle und komplementäre. Elsevier, Urban & Fischer. 2006.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016: Stand: Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 17.09.2020].
4. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet (London, England); 367(9510):595–604, 2006.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle 2017, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung: Stand: 09.2019. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=24245058&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=4&p_lfd_nr=2&p_sprache=D&p_news=N&p_janein=J [aufgerufen am: 06.10.2020].
6. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussalotti G, Tavassoli FA. Breast Carcinoma. In: Tavassoli, F.A., Devilee, P., editors: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. (WHO classification of tumours; Band 4) 2003: S.13-14 des Kapitels Breast Carcinoma.
7. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health; 16(1):186, 2017. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4.
8. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr.); 34(2):71–88, 2011.
9. Tumorzentrum München, Rühl IM, Artmann IA, Baumgärtner AK, Ditsch M, Imhoff K et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms

S 54-83. In: TZM, Janni, W., editors: Manual Mammakrzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag 2009, 2009.

10. Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. S. 4215-4331. In: Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer. 2006.
11. Hellriegel M, Bauerschmitz G, Emons G. Palliative Therapie beim Mammakarzinom. Frauenheilkunde up2date; 7(06):407–22, 2013. doi: 10.1055/s-0033-1346909.
12. Gallinat R, Kreienberg R, Volm T. Praxistipps. S. 419–48. In: Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg. 2006.
13. Hege-Scheuing G. Schmerztherapie. S. 405–18. In: Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg. 2006.
14. Kreis H, Fasching PA, Beckmann MW. Nachsorge nach Primärtherapie. S. 369–74. In: Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg. 2006.
15. Lewis GD, Lofgren JA, McMurtrey AE, Nuijens A, Fendly BM, Bauer KD et al. Growth regulation of human breast and ovarian tumor cells by heregulin: Evidence for the requirement of ErbB2 as a critical component in mediating heregulin responsiveness. Cancer Res; 56(6):1457–65, 1996.
16. Lück HJ, Müller RP, Sunder-Plassmann L, Staib L, Schulte M. Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. S. 299–353. In: Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg. 2006.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 06.10.2020].
18. Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M, Buck R. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. Psychosomatics; 46(1):19–24, 2005. doi: 10.1176/appi.psy.46.1.19.
19. Maxwell JR, Bugbee ME, Wellisch D, Shalmon A, Sayre J, Bassett LW. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. The breast journal; 6(1):53–61, 2000.
20. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. Archives of general psychiatry; 52(2):89–99, 1995.
21. Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. Psycho-oncology; 13(3):211–20, 2004. doi: 10.1002/pon.736.
22. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival: Stand: 10.01.2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].

23. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians; 67(4):290–303, 2017. doi: 10.3322/caac.21393.
24. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
25. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology; 19(5):403–10, 1991.
26. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. N Engl J Med; 353(16):1652–4, 2005. doi: 10.1056/NEJMp058197.
27. Nanda R. "Targeting" Triple-Negative Breast Cancer: The Lessons Learned From BRCA1-Associated Breast Cancers. Seminars in oncology; 38(2):254–62, 2011.
28. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature; 406(6797):747–52, 2000.
29. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences; 98(19):10869–74, 2001.
30. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. European Journal of Cancer; 40(18):2667–75, 2004. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.021.
31. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. Ann Oncol, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
32. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. J Cell Physiol; 182(3):311–22, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
33. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Archives of pathology & laboratory medicine; 131(1):18–43, 2007. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASOCCO]2.0.CO;2.
34. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences; 100(15):8933–8, 2003.

35. Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. Cell; 28(4):865–71, 1982.
36. 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; 235(4785):177–82, 1987.
37. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: Revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat. Rev. Cancer; 9(7):463–75, 2009. doi: 10.1038/nrc2656.
38. Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. J. Biol. Chem.; 269(40):24747–55, 1994.
39. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J; 19(13):3159–67, 2000.
40. Rowinsky EK. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. Annu. Rev. Med.; 55(1):433–57, 2004. doi: 10.1146/annurev.med.55.091902.104433.
41. Soltoff SP, Carraway KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. Mol. Cell. Biol.; 14(6):3550–8, 1994.
42. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol; 2(2):127–37, 2001. doi: 10.1038/35052073.
43. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol; 28(20):3271–7, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
44. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N. Engl. J. Med.; 344(11):783–92, 2001. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
45. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. J. Clin. Oncol.; 23(19):4265–74, 2005.
46. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews; 30(21):2585, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2.
47. Ghersi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews; 25(5 Supplement 12):7, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD003366.pub3.

48. Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K, Gao J-X. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. PLoS ONE; 10(5):e0127404, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0127404.
49. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med; 367(19):1783–91, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
50. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med; 366(2):109–19, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1113216.
51. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med; 372(8):724–34, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
52. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Archives of pathology & laboratory medicine; 142(11):1364–82, 2018. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.6.2020. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 09.2020. URL: https://www.nccn.org [aufgerufen am: 06.10.2020].
54. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: http://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 05.01.2021].
55. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 04.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535 [aufgerufen am: 26.09.2020].
56. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044 [aufgerufen am: 25.09.2020].
57. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Dtsch Arztebl Int; 107(6):85–91, 2010. doi: 10.3238/arztebl.2010.0085.
58. Glück S. The prevention and management of distant metastases in women with breast cancer. Cancer investigation; 25(1):6–13, 2007. doi: 10.1080/07357900701226974.
59. Metastatic Breast Cancer Network (mbcn). Metastatic Breast Cancer Incidence. URL: http://mbcn.org/incidence-and-incidence-rates/ [aufgerufen am: 21.08.2020].

60. Roche Pharma AG. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell PH FDC s.c. bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablen Brustkrebs: Stand: 2020.
61. Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann.Oncol.; 20(11):1771–85, 2009.
62. IQTIG, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsreport 2019: Stand: 25.09.2019. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf [aufgerufen am: 23.07.2020].
63. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res; 11(3):R31, 2009. doi: 10.1186/bcr2261.
64. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung: Stand: 07.2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__07_20170724_abmet.pdf [aufgerufen am: 21.08.2020].
65. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G., Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen: Stand: 02.2016. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__18_20160301_subtypenM1Poster.pdf [aufgerufen am: 20.10.2020].
66. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: Variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. Modern Pathology; 30(2):217–26, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2016.164.
67. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G., Engel J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten.: Stand: 29.06.2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].
68. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochim Biophys Acta; 1198(2-3):165–84, 1994. doi: 10.1016/0304-419x(94)90012-4.
69. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. PLoS Med; 7(5):e1000279, 2010. doi: 10.1371/journal.pmed.1000279.
70. Chen JQ, Russo J. ERα-negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. Biochim. Biophys. Acta - Reviews on Cancer; 1796(2):162–75, 2009. doi: 10.1016/j.bbcan.2009.06.003.

71. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. J. Clin. Oncol.; 28(1):92–8, 2010.
72. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J. Clin. Oncol.; 10(7):1049–56, 1992.
73. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 triple negative breast cancer: Risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. Breast J; 15(5):454–60, 2009. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00789.x.
74. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science; 229(4717):974–6, 1985.
75. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: Poor prognosis in node-negative breast carcinomas. J Clin Oncol; 15(8):2894–904, 1997. doi: 10.1200/JCO.1997.15.8.2894.
76. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. J. Clin. Oncol.; 28(10):1684–91, 2010.
77. Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. Oncology; 61 Suppl 2:14–21, 2001. doi: 10.1159/000055397.
78. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. J. Clin. Oncol.; 17(9):2639–48, 1999.
79. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. The Lancet. Oncology; 12(3):236–44, 2011. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70033-x.
80. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. JCO; 29(25):3366–73, 2011. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0868.
81. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med; 353(16):1659–72, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa052306.
82. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med; 353(16):1673–84, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa052122.

83. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med; 365(14):1273–83, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
84. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet (London, England); 369(9555):29–36, 2007.
85. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882 [aufgerufen am: 25.09.2020].
86. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, Minckwitz G von et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. J Clin Oncol; 29(2):149–56, 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6450.
87. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. Nature reviews. Clinical oncology; 9(1):16–32, 2011. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.177.
88. Gajria D, Chandarlapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. Expert Review of Anticancer Therapy; 11(2):263–75, 2011. doi: 10.1586/era.10.226.
89. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. J Cell Physiol; 182(2):150–62, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200002)182:2<150::AID-JCP3>3.0.CO;2-E.
90. Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: Lessons learned and future directions. Clin Cancer Res; 9(14):5078–84, 2003.
91. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. JCO; 28(7):1138–44, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2024.
92. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol; 30(14):1594–600, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4207.
93. Friess T, Scheuer W, Hasmann M. Superior anti-tumour activity after combination treatment with pertuzumab and trastuzumab against NSCLC and breast cancer xenograft tumours in: Basic science and bench to bedside (lab): Abstract 96PD from 31 st ESMO Congress 09.2006; 2006.
94. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced,

inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet (London, England); 13(1):25–32, 2012.

95. Nahta R, Hung M-C, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. Cancer Res; 64(7):2343–6, 2004. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3856.
96. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. Cancer Res; 69(24):9330–6, 2009. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4597.
97. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA). Cancer Res; 71(24), 2011. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS11-S5-6.
98. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol; 36(26):2736–40, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697.
99. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Primary CSR Study WO40324 (FeDeriCa) - A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Report No. 1096382.: Stand: 12.2019; 2019.
100. O'Shaughnessy J, Sousa S, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Annals of Oncology; 31(Supplement 4):306–7, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.287.
101. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 25.09.2020].
102. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 25.09.2020].
103. Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Brustkrebs. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: Stand: 04.03.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-255/2013-03-04_Modul3A_Pertuzumab.pdf.

104. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Statist. Med.; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
105. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. The British journal of surgery; 86(1):84–7, 1999. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.00961.x.
106. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht [online]: Stand: 01.2015. URL: https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/ [aufgerufen am: 25.09.2020].
107. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebsepidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014: Stand: 2017. URL: https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2012-bis-2014-dreijahresbericht [aufgerufen am: 25.09.2020].
108. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters: Stand 21.04.2020. URL: http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
109. Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz (BGV) Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2010 – 2012: Stand: 05.2015. URL: https://epub.sub.uni-hamburg.de/epub/volltexte/2015/42961/pdf/krebsdokumentation.pdf [aufgerufen am: 20.07.2020].
110. Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Kurzbericht für die Jahre 2012/2013: Stand: 03.2017. URL: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
111. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013: Stand: 04.2017. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
112. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2016: Stand: 03.2017. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR_Jahresbericht_2016.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
113. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19: Stand: 11.2018. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Veröffentlichungen/Bericht_Krebsregister_RLP_2018.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].

114. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen und klinisches Krebsregister Niedersachsen. Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016: Stand: 08.2019. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2019_mit_Datenreport_2016/EKN-KKN%20Jahresbericht%202019%20Gesamt.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
115. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 63(3):845–51, 2005. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.035.
116. Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C et al. Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. Surg Gynecol Obstet; 172(5):357–61, 1991.
117. Elfgen C, Schmid SM, Tausch CJ, Montagna G, Güth U. Radiological Staging for Distant Metastases in Breast Cancer Patients with Confirmed Local and/or Locoregional Recurrence: How Useful are Current Guideline Recommendations? Annals of surgical oncology; 26(11):3455–61, 2019. doi: 10.1245/s10434-019-07629-9.
118. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Zeitraum 2011 - 2019. Stand: 23.06.2020. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D [aufgerufen am: 16.09.2020].
119. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2018: Stand: 27.06.2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.html [aufgerufen am: 05.04.2020].
120. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurschnitt 2019. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 14. April 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].

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 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-24 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**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
PH FDC s.c. Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	In Zyklen	17,4	1
Docetaxel		In Zyklen	8	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]				
Trastuzumab Roche i.v.	*	In Zyklen	17,4	1
Docetaxel		In Zyklen	8	1
Trastuzumab Roche i.v.	*	In Zyklen	17,4	1
Paclitaxel		In Zyklen	8	1
Trastuzumab Roche s.c.	*	In Zyklen	17,4	1
Docetaxel		In Zyklen	8	1
Trastuzumab Roche s.c.	*	In Zyklen	17,4	1
Paclitaxel		In Zyklen	8	1
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2]	*	In Zyklen	17,4	1
Docetaxel		In Zyklen	8	1
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2]	*	In Zyklen	17,4	1
Paclitaxel		In Zyklen	8	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
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.				
Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.				
* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.				
[1] Begründung zur ZVT:				
Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel.				
[2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt.				
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. (1)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-13 für PH FDC s.c. entsprechen den Empfehlungen in der Fachinformation. (1) Gemäß der Fachinformation kann PH FDC s.c. in Kombination mit Docetaxel bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird. (1) Quantitative Angaben zur gesamten Dauer der Behandlung können aufgrund der Therapie bis zum Krankheitsprogress nicht gemacht und auch der Fachinformation nicht entnommen werden. Implizit kann die Therapiedauer jedoch anhand des in der Fachinformation aufgeführten medianen progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) gemäß Zulassungsstudie CLEOPATRA abgeleitet werden.

Das mediane PFS für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche lag in der klinischen Studie CLEOPATRA bei 18,5 Monaten; dies entspricht bei einem Monat à 30 Tagen maximal

26,4 dreiwöchentlichen Zyklen. Die Behandlungsdauer mit Docetaxel ist in der Fachinformation für den metastasierten Brustkrebs nicht näher spezifiziert; aus dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der CLEOPATRA Studie kann eine mediane Gabe von acht Zyklen entnommen werden. (2–5)

Für das Dossier soll die Anzahl der Behandlungen pro Jahr angegeben werden. Die mediane Behandlungsdauer mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche beträgt maximal 26,4 Zyklen. In einem Jahr (52 Wochen) werden daher maximal 17,4 Zyklen à drei Wochen verabreicht. Docetaxel wurde in der Zulassungsstudie CLEOPATRA median über acht Zyklen verabreicht.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet der palliativen Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben, ist eine Therapie bestehend aus Trastuzumab und einem Taxan (siehe Abschnitt 3.1). Als Taxan kommt sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel in Frage. (3) Trastuzumab ist als intravenöse und subkutane Darreichungsform zugelassen. Für die subkutane Darreichungsform wird eine dreiwöchentliche Anwendung empfohlen, für die intravenöse Darreichungsform ist zusätzlich eine wöchentliche Anwendung möglich. (3, 6) Zur besseren Vergleichbarkeit der Verbrauchs- und der Therapiekosten mit dem zu bewertenden Arzneimittel, wird nur die dreiwöchentliche Anwendung dargestellt.

Da gemäß der Fachinformation von Trastuzumab Patienten mit metastasiertem Brustkrebs bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt werden sollten, wird – wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel – auf das mediane PFS der Zulassungsstudie CLEOPATRA zurückgegriffen, um die Behandlungsdauer zu bestimmen. Das mediane PFS der Patienten im Kontrollarm (Trastuzumab Roche plus Docetaxel) beträgt 12,4 Monate, wodurch sich eine mediane Behandlungsdauer von maximal 17,7 dreiwöchigen Zyklen ergibt. Die Behandlungsdauer mit Docetaxel ist in der Fachinformation für den metastasierten Brustkrebs nicht näher spezifiziert. Dem CSR der CLEOPATRA Studie kann, wie schon beim zu bewertendem Arzneimittel, eine mediane Gabe von acht Zyklen entnommen werden. (4) Laut Fachinformation von Paclitaxel wird in einer Kombination mit Trastuzumab eine dreiwöchentliche Pause zwischen den Therapiezyklen empfohlen (7) und somit analog zu Docetaxel acht dreiwöchentliche Zyklen berechnet.

Für das Dossier soll die Anzahl der Behandlungen pro Jahr angegeben werden. Die mediane Behandlungsdauer mit Trastuzumab beträgt maximal 17,7 Zyklen. In einem Jahr (52 Wochen) werden daher maximal 17,4 Zyklen à drei Wochen verabreicht. Docetaxel und Paclitaxel werden im Median über acht Zyklen gegeben. (4)

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**	**Behandlungs-modus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
PH FDC s.c. Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	In Zyklen	17,4
Docetaxel		In Zyklen	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]			
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	17,4 8
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	17,4 8
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	17,4 8
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	17,4 8
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	17,4 8
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	17,4 8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
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.			
Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.			
* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben			
[1] Begründung zur ZVT:			
Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel.			
[2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt.			
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Behandlungszyklus. Folglich entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungszyklen (siehe Tabelle 3-14)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**		**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**
			Initialdosis: Erster Zyklus	**Folgezyklen**	
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezi-divierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasier-ten Erkrankung erhalten haben	17,4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.040 mg Pertuzumab/ 10.440 mg Trastuzumab
Docetaxel		8		140 - 180 mg	1.120 - 1.440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**		**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**
			Initialdosis: Erster Zyklus	**Folgezyklen**	
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]					
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	17,4 8	600 mg	450 mg 140 - 180 mg	7.980 mg 1.120 - 1.440 mg
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	17,4 8	600 mg	450 mg 330 mg	7.980 mg 2.640 mg
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	17,4 8		600 mg 140 - 180 mg	10.440 mg 1.120 - 1.440 mg
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	17,4 8		600 mg 330 mg	10.440 mg 2.640 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Docetaxel	*	17,4 8	570 mg	420 mg 140 - 180 mg	7.458 mg 1.120 - 1.440 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Paclitaxel	*	17,4 8	570 mg	420 mg 330 mg	7.458 mg 2.640

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**		**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**
			Initialdosis: Erster Zyklus	**Folgezyklen**	
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. Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. * Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben [1] Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel. [2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

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).

Begründung der im Anwendungsgebiet verwendeten Verbrauchsmaße

Für Pertuzumab Roche, Trastuzumab, Docetaxel und Paclitaxel liegen laut dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Defined Daily Doses (DDD) vor (z.B. Pertuzumab Roche: 20 mg parenteral; Trastuzumab: 20 mg für die intravenöse und 29 mg für die subkutane Darreichungsform; Docetaxel: 6,43 mg parenteral). (8) Dennoch ist eine Angabe des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient mittels der DDD im Rahmen dieses Dossiers jedoch nicht zweckmäßig, da die DDD laut Definition des WIdO „die angenommene

mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt und die betrachteten Therapien in Zyklen verabreicht werden. (9)

Laut WIdO ist zu berücksichtigen, dass die DDD eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis wiedergibt. Des Weiteren ist es möglich, dass sich die therapeutischen Dosen für individuelle Patienten und Patientengruppen von der DDD unterscheiden, da sie auf individuellen Eigenschaften, wie Körpergewicht, Alter und Schwere der Erkrankung beruhen. (9)

Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.), Trastuzumab, Docetaxel und Paclitaxel sind Arzneimittel, die zur Behandlung onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden. Da sie nicht täglich gegeben werden, sondern in Zyklen, werden in diesem Dossier die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Dosierungen je Zyklus angegeben. Bei PH FDC s.c. und bei Trastuzumab Roche in der subkutanen Darreichungsform handelt es sich um eine fixe Dosierung, bei Trastuzumab Roche in der intravenösen Darreichungsform um körpergewichtsabhängige Dosierungen. Für Docetaxel und Paclitaxel werden Dosierungen je Quadratmeter Körperoberfläche verwendet. (1, 3, 5–7)

Berechnungen der Angaben des Durchschnittspatienten

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

Für die Angaben zum Durchschnittsgewicht eines Brustkrebspatienten werden die Daten des Statistischen Bundesamts zum durchschnittlichen Gewicht von Frauen in Deutschland verwendet, da Brustkrebs bei Männern sehr selten auftritt. (10) Laut Mikrozensus beträgt die durchschnittliche Körpergröße einer Bundesbürgerin (> 18 Jahre) 166 cm und das durchschnittliche Körpergewicht 68,7 kg. Diese Werte werden hier auch als durchschnittliche Werte für einen Brustkrebspatienten herangezogen.

Für die Körperoberfläche (KOF [m²] wird mit der Formel von Dubois & Dubois gerechnet: (11)

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \text{ (G = Gewicht in kg, H = Körpergröße in cm)}$$

KOF = 1,76 m^2 (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

Dieser Wert wird für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.)

Bei PH FDC s.c. wird zwischen einer Initial- und einer Erhaltungsdosis unterschieden. Gemäß Fachinformation werden eine Initialdosis von 1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab und eine Erhaltungsdosis von 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab empfohlen. (1)

PH FDC s.c. ist in einer 20 ml (1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab) und in einer 15 ml (600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab) Durchstechflasche erhältlich. Dies entspricht einer 20 ml Durchstechflasche für den ersten Zyklus und jeweils einer 15 ml Durchstechflasche für die 16,4 Folgezyklen. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 11.040 mg Pertuzumab/10.440 mg Trastuzumab (16,4 Packungen à 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab plus eine Packung à 1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab).

Docetaxel

Entsprechend der Docetaxel-Fachinformation wird Docetaxel entweder in einer Dosis von 75 mg/m² oder 100 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. (1, 5) Wenn Docetaxel zusammen mit PH FDC s.c. verabreicht wird, kann gemäß der Fachinformation von PH FDC s.c. mit einer Docetaxel Dosis von 75 mg/m² begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m² gesteigert werden. (2) Auch gemäß des CLEOPATRA Studienprotokolls konnte die Dosis von Docetaxel von 75 mg/m² auf 100 mg/m² gesteigert werden, wenn die Initialdosis gut vertragen wurde. (4) Daher wird für den Jahresdurchschnittsverbrauch eine Spanne von 75 mg/m² bis 100 mg/m² dargestellt. Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Durchschnittsverbrauch von 132 mg bis 176 mg pro Zyklus. Docetaxel ist in einer 20 mg, 140 mg und 160 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 140 mg bis 180 mg pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.120 mg bis 1.440 mg (acht Packungen à 140 mg bis acht Packungen à 160 mg plus acht Packungen à 20 mg).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel gilt auch für die ZVT, da die Anzahl an Zyklen und der Verbrauch pro Gabe in beiden Gruppen identisch sind.

Trastuzumab i.v.

Trastuzumab Roche (Herceptin® i.v.) und Trastuzumab von Pfizer (Trazimera®) werden laut Fachinformation in einer Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen verabreicht. Dosisanpassungen von Trastuzumab werden nicht empfohlen. (3, 12) Gemäß Fachinformation kann Trastuzumab auch wöchentlich verabreicht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit des Verbrauchs und der Therapiekosten mit dem zu bewertenden Arzneimittel, wird nur die dreiwöchentliche Anwendung dargestellt. Bei einem durchschnittlichen Patienten von 68,7 kg beläuft sich somit die Initialdosis für den ersten Zyklus auf 550 mg und die Erhaltungsdosis auf 412 mg für die 16,4 Folgezyklen.

Die intravenöse Anwendungsform von Trastuzumab Roche (Herceptin® i.v.) ist in einer 150 mg-Packung erhältlich. (3) Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 600 mg Wirkstoff für die Initialdosis und 450 mg pro Folgezyklus. Dies entspricht vier Packungen für den ersten Zyklus und drei Packungen für jeden der 16,4 Folgezyklen. (3) Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.980 mg (53,2 Packungen à 150 mg).

Trastuzumab intravenös von Pfizer (Trazimera®) ist in einer 150 mg und einer 420 mg Packung erhältlich. (12) Die Kombination dieser zwei Packungen ergibt unter den von verschiedenen Anbietern verfügbaren biosimilaren Antikörpern die günstigsten GKV-Kosten. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 570 mg Wirkstoff für die Initialdosis und 420 mg für die 16,4 Folgezyklen. Dies entspricht einer Packung à 420 mg und einer Packung à 150 mg für den ersten Zyklus und einer Packung à 420 mg für jeden der 16,4 Folgezyklen. (12) Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.458 mg (17,4 Packungen à 420 mg plus eine Packung à 150 mg).

Trastuzumab s.c.

In der Fachinformation zu Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) wird eine Dosierung von 600 mg unabhängig vom Körpergewicht empfohlen. (6) Es wird keine Initialdosis benötigt. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 10.440 mg (17,4 Packungen à 600 mg).

Paclitaxel

Paclitaxel wird fachinformationskonform in einer Dosis von 175 mg/m² alle drei Wochen verabreicht. (7) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 308 mg pro Gabe. Paclitaxel ist in 300 mg und 30 mg Durchstechflaschen erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 330 mg pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.640 mg (acht Packungen à 300 mg plus acht Packungen à 30 mg).

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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro***
PH FDC s.c. Injektionslösung Roche Pharma AG	*1200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung* 7.903,25 €	7.441,73 € [1,77 €[1], 459,75 €[2]]
PH FDC s.c. Injektionslösung Roche Pharma AG	*600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung* 5.250,06 €	4.943,98 € [1,77 €[1], 304,31 €[2]]
Trastuzumab i.v. (Herceptin® i.v.) Roche Pharma AG	*150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats* *1 Durchstechflasche* 859,79 €	809,80 € [1,77 €[1], 48,22 €[2]]
Trastuzumab s.c. (Herceptin® s.c.) Roche Pharma AG	*600 mg/5 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche* 2.596,86 €	2.446,22 € [1,77 €[1], 148,87 €[2]]
Trastuzumab intravenös (Trazimera®)[3] Pfizer	*420 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats* 2.108,60 €	1.986,57 € [1,77 €[1], 120,26 €[2]]
Trastuzumab i.v. Biosimilar (Trazimera®)[3] Pfizer	*150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats* 766,96 €	722,24 € [1,77 €[1], 42,95 €[2]]
Docetaxel (Docetaxel axios) AxioNovo GmbH	*20 mg/ml 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 1.362,13 €	1.184,92 € [1,77 €[1], 175,44 €[2]]
Docetaxel (Docetaxel axios) AxioNovo GmbH	*20 mg/ml 140 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 1.116,86 €	1.061,24 € [1,77 €[1], 53,85 €[2]]
Docetaxel (Docetaxel axios) AxioNovo GmbH	*20 mg/ml 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 168,06 €	158,63 € [1,77 €[1], 7,66 €[2]]
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) Fresenius Kabi Deutschland GmbH	*6 mg/ml 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 95,67 €	89,77 € [1,77 €[1], 4,13 €[2]]
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) Fresenius Kabi Deutschland GmbH	*6 mg/ml 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 867,31 €	823,84 € [1,77 €[1], 41,70 €[2]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro***
Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.09.2020. (13) * Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde. [1] Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) [2] Rabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 3a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) [3] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch		

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

Für die Ermittlung der Kosten aus GKV-Perspektive sind zum einen der Apothekenverkaufspreis (AVP) und zum anderen die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V relevant. Zur Berechnung der Kosten werden, sofern vorhanden, folgende gesetzliche Rabatte vom AVP abgezogen: (14)

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag von 1,77 €)
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Der Kostenberechnung liegen die Preisangaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2020) zugrunde. (13) Die hier dargestellten Handelsformen werden entsprechend für die Berechnungen in Abschnitt 3.3.5 herangezogen.

Den Berechnungen liegt jeweils die aus GKV-Sicht günstigste Packung bzw. die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten günstigste Packungskombination zugrunde. Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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 Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei PH FDC s.c. und Docetaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]				
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungs-dosis) und bei jeder Docetaxel-Gabe	16,4
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab- und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	8

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**
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungs-dosis) ohne Paclitaxel	9,4
		Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-(Erhaltungs-dosis) und Paclitaxel-Gabe	7
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab- und Paclitaxel-Gabe	1
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8

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**
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungs-dosis) und bei jeder Docetaxel-Gabe	16,4
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab- und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	8
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungs-dosis) ohne Paclitaxel	9,4
		Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-(Erhaltungs-dosis) und Paclitaxel-Gabe	7
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab- und Paclitaxel-Gabe	1
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8

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**
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungs-dosis) und bei jeder Docetaxel-Gabe	16,4
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab- und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	8
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungs-dosis) ohne Paclitaxel	9,4
		Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-(Erhaltungs-dosis) und Paclitaxel-Gabe	7
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	8

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**
Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. * Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. [1] Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel. [2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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.

Die aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der jeweiligen aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Alle aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind im nachfolgenden Text nicht explizit für das Biosimilar Trazimera® beschrieben, da die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen wie bei Trastuzumab intravenös von Roche (Herceptin® i.v.) anfallen.

Gemäß Fachinformationen sind sowohl für die Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab/ Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) als auch Trastuzumab sowie für die unterschiedlichen Chemotherapiepartner Docetaxel bzw. Paclitaxel, zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) erforderlich. (1, 3, 5–7) Diese werden im Folgenden dargestellt.

HER2-Nachweis (Immunhistochemie [IHC] und *In-situ*-Hybridisierung [ISH])

Der Nachweis des HER2-Status ist für eine Behandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab – unabhängig von der Darreichungsform – verpflichtend (1–3, 6) Gemäß S3-Leitlinie sollen beim invasiven Mammakarzinom „in der Primärdiagnostik der Östrogen- und

Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden“. Die Therapieentscheidung basiert auf diesen Ergebnissen. Die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. (15) Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Pertuzumab oder Trastuzumab – unabhängig von der Darreichungsform – zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Herzfunktionsprüfung

Gemäß der Fachinformation der PH FDC s.c. ist die Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn und während der Therapie mit PH FDC s.c. verpflichtend. (2) Bei Trastuzumab Roche i.v., Trastuzumab Roche s.c. und Docetaxel (3, 5, 6) wird eine Überprüfung vor und während der Behandlung nahegelegt. Der Fachinformation von Paclitaxel sind lediglich Angaben zur Prüfung der Herzfunktion in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur initialen Behandlung eines metastasierenden Mammakarzinoms zu entnehmen. (7) Allerdings weist die Fachinformation von Trastuzumab auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz (KHI; New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) oder einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion hin. (3) Deswegen wird konservativ davon ausgegangen, dass – wie bei Trastuzumab und Docetaxel – die Herzfunktion während der Therapie weiter überwacht wird (z.B. in Abständen von 12 Wochen).

In der Fachinformation zu Trastuzumab Roche i.v. und s.c. werden explizit Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm, MUGA-Scan oder Magnetresonanzspektroskopie zur Kontrolle der Herzfunktion erwähnt. (3, 6) In der klinischen Praxis wird die Prüfung der Herzfunktion häufig mittels Echokardiogramm durchgeführt. Daher werden auch für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten dieses Verfahren zugrunde, und nicht MUGA-Scan oder Magnetresonanzspektroskopie.

Praxisklinische Betreuung

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

Für die Ermittlung der zutreffenden Pauschale wurde anhand der Fachinformationen der verabreichten Arzneimittel die benötigte Zeit für Infusion und praxisklinische Betreuung/Nachbeobachtung je Arzneimittel festgestellt und addiert. (1, 3, 5–7)

Praxisklinische Betreuung: Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) in Kombination mit Docetaxel

Es muss bei der Fixdosiskombination zwischen der ersten Injektion, welche mit einer längeren Nachbeobachtungszeit verbunden ist und den weiteren Injektionen mit einer kürzeren

Nachbeobachtungszeit jeweils in Kombination mit einer Docetaxel Infusion unterschieden werden.

- Erste Injektion von PH FDC s.c. und erste Docetaxel Infusion: PH FDC s.c. wird initial als subkutane Injektion über einen Zeitraum von acht Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten verabreicht. Docetaxel wird als einstündige Infusion verabreicht. Bei Docetaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit. Dies ergibt in der Summe eine Zeit von maximal einer Stunde und 38 Minuten. Somit greift hier die praxisklinische Betreuungspauschale nicht. (1, 5)

- Weitere Injektionen von PH FDC s.c. und Docetaxel Infusionen (Zyklen 2-8): PH FDC s.c. wird als Erhaltungsdosis (ab zweiter Injektion) über einen Zeitraum von fünf Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 15 Minuten subkutan injiziert. Docetaxel wird als einstündige Infusion verabreicht. Dies ergibt in der Summe eine Zeit von maximal einer Stunde und 20 Minuten. Somit fällt keine praxisklinische Betreuungspauschale an. (1, 5)

- Folgezyklen exklusive Docetaxel (Zyklen 9-17,4): PH FDC s.c. wird als Erhaltungsdosis (ab zweiter Injektion) über einen Zeitraum von fünf Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 15 Minuten subkutan injiziert. Somit fällt hier ebenfalls keine praxisklinische Betreuungspauschale an. (1)

Praxisklinische Betreuung: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab i.v. bzw. Trastuzumab s.c. in Kombination mit Docetaxel

Es muss zwischen der ersten Infusion, welche mit einer längeren Nachbeobachtungszeit für die intravenöse und subkutane Darreichungsform von Trastuzumab verbunden ist und den weiteren Infusionen mit Docetaxel unterschieden werden.

- Erster Zyklus: Die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab wird über 90 Minuten, mit sechsstündiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion verabreicht und Docetaxel über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht, eine Initialdosis wird nicht benötigt. Die Überwachungszeit nach der ersten Injektion beträgt sechs Stunden. Bei Docetaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit. Da jedoch bereits die intravenöse Infusion bzw. die subkutane Injektion von Trastuzumab mit sechsstündiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion und die 60-minütige Docetaxel Infusion sich zu einer Überwachungszeit von mehr als sechs Stunden addiert wird die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden berechnet. (3, 5, 6)

- Folgezyklen (Zyklen 2-8): Gemäß den Fachinformationen wird die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab über 30 Minuten verabreicht, mit einer zweistündigen Überwachungszeit nach Beginn der Infusion. Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht und hat eine Überwachungszeit von zwei Stunden. Docetaxel wird über 60 Minuten verabreicht.

Docetaxel kann laut Fachinformation im unmittelbaren Anschluss an Trastuzumab gegeben werden. Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von maximal drei Stunden sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Trastuzumab Applikation. Es kommt die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden zum Tragen. (3, 5, 6)

- Folgezyklen exklusive Docetaxel (Zyklen 9-17,4): Trastuzumab in der intravenösen Darreichungsform wird über 30 Minuten verabreicht, mit einer zweistündigen Überwachungszeit nach Beginn der Infusion. Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht mit zweistündiger Überwachungszeit. Somit fällt sowohl eine praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden an. (3, 6)

Im Vergleich zum zu bewertenden Arzneimittel fallen für die zweckmäßige Vergleichstherapie 16,4-mal häufiger die Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden und einmal häufiger die Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden an.

Praxisklinische Betreuung: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab i.v. bzw. Trastuzumab s.c. in Kombination mit Paclitaxel

- Erster Zyklus: Die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab wird über 90 Minuten, mit sechsstündiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion verabreicht und Paclitaxel über einen Zeitraum von drei Stunden verabreicht. Die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht, eine Initialdosis wird nicht benötigt. Die Überwachungszeit nach der ersten Injektion beträgt sechs Stunden. Bei Paclitaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit. Allerdings muss bei Paclitaxel die Prämedikation beachtet werden. Vor der Gabe von Paclitaxel muss allen Patienten eine Prämedikation bestehend aus einem Kortikosteroid (z.B. Dexamethason i.v.), einem Antihistaminikum (z.B. Dimetindenmaleat i.v.) und einem H_2-Antagonisten (z.B. Ranitidin i.v.) verabreicht werden. Schon allein die Trastuzumab-Infusion bzw. die Trastuzumab-Injektion mit sechsstündiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion und die dreistündige Paclitaxel-Infusion ergibt eine Überwachungszeit von mehr als sechs Stunden und somit greift die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden. (3, 6, 7)

- Folgezyklen (Zyklen 2-8): Gemäß den Fachinformationen wird die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab über 30 Minuten verabreicht, mit einer zweistündigen Überwachungszeit nach Beginn der Infusion. Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht und hat eine Überwachungszeit von zwei Stunden. Paclitaxel wird über drei Stunden verabreicht. Bei Paclitaxel ist die Prämedikation zu beachten. Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von maximal fünf Stunden sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Applikationsform von Trastuzumab. Es greift also die Pauschale über vier Stunden. (3, 6, 7)

- Folgezyklen exklusive Paclitaxel (Zyklen 9-17,4): Gemäß den Fachinformationen wird die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab über 30 Minuten verabreicht mit einer zweistündigen Überwachungszeit nach Beginn der Infusion. Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht und hat eine Überwachungszeit von zwei Stunden Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von mehr als zwei Stunden sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Applikationsform. Somit fällt die Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden an. (3, 6)

Begleitmedikation

Gemäß Fachinformation von Docetaxel kann eine Begleitmedikation, bestehend aus einem Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason verabreicht werden. (5) Dies entspricht der klinischen Praxis. Da es laut Fachinformation aber keine zwingend erforderliche Leistung ist, wird diese nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Laut der Fachinformation von Paclitaxel ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin oder einem entsprechenden Antihistaminikum und Ranitidin explizit gefordert. (7) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. (13)

Dexamethason

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Dexamethason als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht. Bei acht Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 16 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason. (16)

Dimetindenmaleat

Die Dosierung erfolgt entsprechend der Fachinformation des verwendeten Präparates. (17) Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme einer Brustkrebspatientin mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 6,9 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat à 4 mg). Bei acht Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 16 Ampullen je 4 mg Dimetindenmaleat.

Ranitidin

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich mit 50 mg intravenös verabreicht. Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates. (18) Bei acht Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von acht Ampullen mit je 50 mg Ranitidin.

Mechanisierter vollständiger Blutstatus

Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass das Blutbild bei der Behandlung mit Docetaxel und Paclitaxel vor Therapiebeginn einmalig und während der Behandlung häufig überprüft werden soll. Die Fachinformationen spezifizieren nicht näher, was unter „häufig“ zu verstehen

ist. (5, 7) Daher wird hier konservativ angenommen, dass das Blutbild während der Chemotherapiegabe wöchentlich überprüft wird.

Überwachung der Leberfunktion

Da die Abgrenzung von Patienten mit Lebefunktionsstörungen im Anwendungsgebiet problematisch ist, werden die Erfordernisse zur Überwachung von Patienten mit Leberfunktionsstörung auf alle Patienten übertragen. Damit ergibt sich eine Überschätzung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen.

Die Fachinformationen sind bezüglich der Kontrollfrequenz nicht spezifisch. Es wird angenommen, dass die entsprechenden Werte (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT], Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT], Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase [ALP]) in der klinischen Praxis bei jeder Gabe von Docetaxel bzw. Paclitaxel getestet werden.

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 (13, 19, 20)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		**Kosten pro Leistung in Euro**
Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM 01510)		48,67 €
Praxisklinische Betreuung 4 h (EBM 01511)		95,81 €
Praxisklinische Betreuung 6 h (EBM 01512)		142,72 €
Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) (EBM 33022)		33,73 €
Mechanisierter vollständiger Blutstaus (EBM 32122)		1,10 €
Überwachung Leberfunktion		1,00 €
	GOT (EBM 32069)	0,25 €
	GPT (EBM 32070)	0,25 €
	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
	ALP (EBM 32068)	0,25 €
Prämedikation Paclitaxel		
Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten)		2,28 € x 2 pro Behandlungstag; 36,43€ pro Jahr bei 8 Zyklen
Dimetindenmaleat: 1 mg/10 kg KG (HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung)		2,89 € x 2 pro Behandlungstag; 46,27 € pro Jahr bei 8 Zyklen
Ranitidin 50 mg i.v. (RANITIC Injekt 50 mg)		2,55 € pro Behandlungstag; 20,38 € pro Jahr bei 8 Zyklen
Quelle: EBM: http://www.kbv.de/html/online-ebm.php (Stand 3. Quartal 2020) ALP: Alkalische Phosphatase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= Aspartattransaminase, AST); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanintransaminase, ALT); p.o.: per os		

Tabelle 3-19: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	**Dexamethason TAD 20 mg Tabletten**
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	85,08 €
Festbetrag (Stufe I)	115,62 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	113,85 €
Kosten je Tablette	2,28 €
Quelle: Lauer-Taxe (13) Stand: 01.09.2020 ApU: Herstellerabgabepreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-20: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	**HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung**
Inhalt der Packung	5 x 4 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	5,99 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	18,15 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,42 €
Abzgl. Rabatt durch Preismoratorium [§ 130a Abs.3a SGB V]	1,50 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	14,46 €
Kosten je Ampulle	2,89 €
Quelle: Lauer-Taxe (13) Stand: 01.09.2020 ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-21: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	**RANITIC Injekt (HEXAL) 50 mg**
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,19 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	14,70 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,74 €
Kosten je Ampulle	2,55 €
Quelle: Lauer-Taxe (13) Stand: 01.09.2020 ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Herstellerabgabepreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

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

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-18 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der KBV für das Jahr 2020 sowie die Lauer-Taxe dar. (13, 20) Die dieser Kostendarstellung zu Grunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**204,15 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]			
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	798,19 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**1.145,06 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	457,50 €
		Praxisklinische Betreuung 4h	670,67 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	36,43 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	46,27 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	20,38 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**1.578,13 €**
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	798,19 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**1.145,06** €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	457,50 €
		Praxisklinische Betreuung 4h	670,67 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	36,43 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	46,27 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	20,38 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**1.578,13 €**
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	798,19 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**1.145,06 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	457,50 €
		Praxisklinische Betreuung 4h	670,67 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	36,43 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	46,27 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	20,38 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	168,65 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	8,00 €
		Summe	**1.578,13 €**

Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.

* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben

[1] Begründung zur ZVT:

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel.

[2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung**	**Kosten pro Einheit (in Euro)**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel	*PH FDC s.c.*				
	Entfällt				
	Docetaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648,00 €
	Summe				**648,00 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]					
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*Trastuzumab i.v.*				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
	Docetaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648,00 €
	Summe				**1.883,40 €**
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*Trastuzumab i.v.*				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
	Paclitaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648,00 €
	Summe				**1.883,40 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung**	**Kosten pro Einheit (in Euro)**	**Anzahl pro Zyklus**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)**
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*Trastuzumab s.c.*				
	Entfällt				
	Docetaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
	Summe				**648,00 €**
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*Trastuzumab s.c.*				
	Entfällt				
	Paclitaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648,00 €
	Summe				**648,00 €**
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Docetaxel	*Trastuzumab i.v.*				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
	Docetaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
	Summe				**1.883,40 €**
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Paclitaxel	*Trastuzumab i.v.*				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
	Paclitaxel				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648,00 €
	Summe				**1.883,40 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. * Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben [1] Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel. [2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert, siehe u.a. (21)

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

> „Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.
>
> Nach der Hilfstaxe (Stand: 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 15. August 2020) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen

> Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.
>
> Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe (19).“

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 ‚Preisbildung für parenterale Lösungen‘ der Hilfstaxe abgebildet. (19, 22, 23)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben	88.523,00 € 8.489,92 € - 10.748,40 €			
Summe		**97.012,92 € - 99.271,40 €**	**204,15 €**	**648,00 €**	**97.865,07 € - 100.123,55 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]					
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	43.081,36 € 8.489,92 € - 10.748,40 €			
Summe		**51.571,28 € - 53.829,76 €**	**1.145,06 €**	**1.883,40 €**	**54.599,74 € - 56.858,22 €**
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	43.081,36 € 7.308,88 €			
Summe		**50.390,24 €**	**1.578,13 €**	**1.883,40 €**	**53.851,77 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro**
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	42.564,23 € 8.489,92 € - 10.748,40 €			
Summe		**51.054,15 € - 53.312,63 €**	**1.145,06 €**	**648,00 €**	**52.847,21 € - 55.105,69 €**
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	42.564,23 € 7.308,88 €			
Summe		**49.873,11 €**	**1.578,13 €**	**648,00 €**	**52.099,23 €**
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Docetaxel	*	35.288,56 € 8.489,92 € - 10.748,40 €			
Summe		**43.778,47 € – 46.036,96 €**	**1.145,06 €**	**1.883,40 €**	**46.806,93 € – 49.065,42 €**
Trastuzumab i.v. Biosimilar[2] Paclitaxel	*	35.288,56 € 7.308,88 €			
Summe		**42.597,44 €**	**1.578,13 €**	**1.883,40 €**	**46.058,96 €**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. * Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben [1] Begründung zur ZVT: Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der palliativen Therapie von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben ist Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel. [2] Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle zur Berechnung: (24)					

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.

Wie schon im Rahmen des epidemiologischen Modells diskutiert, stellt die Schätzung der Patientenzahl eine Überschätzung dar, da u.a. angenommen wird, dass alle Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, eine solche auch erhalten. Im folgenden Abschnitt wird erläutert, warum diese Zahl geringer ausfallen wird.

In Abschnitt 3.2.4 wird die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 mit 2.465 bis 4.001 Patienten angegeben. Die Anzahl der Patienten, welche die PH FDC s.c. im Versorgungsalltag verordnet

bekommen werden, wird deutlich geringer sein. Ausgehend von der GKV-Zielpopulation werden Patientengruppen abgezogen, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für die PH FDC s.c. in Frage kommen bzw. stationär behandelt werden. Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit PH FDC s.c. überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. (25)

Mit der Zulassung der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) steht neben der bereits im Markt verfügbaren freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche die gleich wirksame Therapie in einer alternativen Darreichungsform für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben zur Verfügung. (1) Das Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. ist identisch zu dem der freien i.v.-Kombination. Damit gibt es hinsichtlich der Patientenpopulation in der Indikation keinen Unterschied im Vergleich zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Es werden keine zusätzlichen Patienten generiert, sondern es wird lediglich eine Umverteilung der Patienten anteilig von der freien i.v.- zur fixen s.c.-Darreichungsform geben.

Die PH FDC s.c. bietet eine Behandlungsalternative zur i.v.-Applikation. Eine Patientenpräferenz-Studie mit 160 Patienten bestätigt die hohe Akzeptanz für die subkutane Applikationsform. (26) Die Patienten in der Studie gaben an die PH FDC s.c. zu bevorzugen, da sie durch die subkutane Applikation weniger Zeit in der Klinik verbringen müssen und weil die s.c.-Administration für die Patienten komfortabler ist. Weitere Gründe waren eine geringere emotionale Belastung durch die s.c.-Applikation und geringere Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Mehrheit der Patienten gab an, durch die PH FDC s.c. Zeit gewonnen zu haben. (26)

PH FDC s.c. ist, wie die intravenös verabreichten Antikörper Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche, nur in Kombination mit Docetaxel zugelassen. Daher sind auch die Überempfindlichkeiten gegen diese Wirkstoffe oder einer der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel bei der Anwendung von PH FDC s.c. zu berücksichtigen. Weiterhin liegen für Docetaxel spezifische Kontraindikationen vor. Docetaxel ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl < 1500 Zellen/mm^3 und bei schweren Leberfunktionsstörungen. (5) Diese Faktoren schränken die Zielpopulation in der deutschen Versorgung weiter ein.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch dennoch einen Teil der Behandlung erhalten, sodass der Versorgungsanteil mit PH FDC s.c. unterschätzt würde, wenn diese Patienten komplett aus der Zielpopulation herausgerechnet würden. Zum anderen wurden viele Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen, dass die Zielpopulation auf Patienten mit Eignung für eine Anti-HER2-Therapie und Chemotherapie eingeschränkt wurde.

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

Aufgrund der genannten Faktoren, insbesondere, dass keine zusätzlichen Patienten behandelt werden, sondern es lediglich zu einer Umverteilung der bestehenden Patienten zwischen i.v.- und s.c.-Applikation kommt, ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.5 angeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt für PH FDC s.c. von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen und geringer ausfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung und den Behandlungsmodi wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de,) zu finden ist. (1, 3, 5–7) Gemäß Fachinformation wird bis zum Progress therapiert; daher wurde die Therapiedauer auf Basis des medianen PFS abgeleitet. (2, 3)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Es wurden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus, pro kg und pro m² verwendet. Zur Definition der ‚Durchschnittspatientin' wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. (10, 11)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2020). (13) Den Kosten

pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde. Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a Abs. 8 SGB V genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. (14) Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). (13)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service) vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.), Trastuzumab i.v. und s.c., Paclitaxel und Docetaxel durchsucht. (1, 3, 5–7) Anhand der Fachinformationen wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Wenn spezifische Angaben sowohl in den Fachinformationen als auch in den Leitlinien fehlten, wurden basierend auf dem CSR der Studie CLEOPATRA. Annahmen zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung getroffen, um den klinischen Alltag so valide wie möglich darzustellen. (4) Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand für die Berechnung: 01.09.2020) berechnet. (1, 3–7, 13)

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2020. (20)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Die Jahrestherapiekosten und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Kontraindikationen für PH FDC s.c., Trastuzumab i.v. und s.c. wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. (1, 3, 6) Angaben zu Kontraindikationen gegen Docetaxel und Paclitaxel wurden aus einer Fachinformation stellvertretend für alle Arzneimittel mit diesem Wirkstoff entnommen. (5, 7) Die Einschätzung zur Relevanz der ambulanten Versorgung bei der Behandlung des adjuvanten Mammakarzinoms gründet auf der Patientendokumentation “Therapiemonitor Mammakarzinom”. Diese Quelle enthält Patientendokumentationen sowohl von Gynäkologen als auch von Onkologen, jeweils aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich. Somit wird das gesamte Spektrum behandelnder Einrichtungen abgebildet. (25)

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: http://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 04.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535 [aufgerufen am: 26.09.2020].
3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044 [aufgerufen am: 25.09.2020].
4. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Final CSR Study WO20698/TOC4129G, (CLEOPATRA) A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab+trastuzumab+docetaxel versus placebo+trastuzumab+docetaxel in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. Report No. 1092200. September, 2019; 2019.
5. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Stand: 04.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118 [aufgerufen am: 25.09.2020].
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 07.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882 [aufgerufen am: 25.09.2020].
7. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 01.2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956 [aufgerufen am: 25.09.2020].
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L Antineoplastic and Immunomodulating Agents: Stand: 16.12.2019. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L&showdescription=yes [aufgerufen am: 01.07.2020].
9. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A., WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 19. überarbeitete Auflage: Stand: 05.2020.
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 01.07.2020].

11. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5(5):303-11; discussion 312-3, 1989.
12. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Trazimera® Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Stand: 02.2020. URL: https://www.pfizer.de/sites/default/files/FI-22559.pdf [aufgerufen am: 01.07.2020].
13. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Herceptin® i.v. (150 mg), Herceptin® s.c. (600 mg), Docetaxel (20 mg, 140 mg und 160 mg), Paclitaxel (30 mg und 300 mg), Trazimera®(150 mg und 420 mg), Dimetindenmaleat (1 mg/ml), Dexamethason (20 mg) und Ranitidin (50 mg): Stand: 01.09.2020.
14. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 311 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist): Stand: 19.06.2020. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html [aufgerufen am: 14.10.2020].
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
16. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten, Dexamethason TAD® 40 mg Tabletten: Stand: 06.2019. URL: https://www.tad.de/media/products/de/rx/gen_pdf/2020/Dexamethason_TAD_20_mg__40_mg_Tabletten__457593_54672__Stand_Juni_2019.pdf [aufgerufen am: 09.10.2020].
17. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml: Stand: 02.2018. URL: https://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 26.03.2020].
18. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml Injektionslösung: Stand: 01.04.2019. URL: https://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 25.09.2020].
19. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand: 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200815_Anlage_3_i.d.F._12.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf [aufgerufen am: 08.10.2020].
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020. URL: https://www.kbv.de/html/online-ebm.php [aufgerufen am: 01.09.2020].
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) vom 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf [aufgerufen am: 17.11.2020].

22. GKV-Spitzenverband. 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009: Stand: 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200815_12.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe_.pdf [aufgerufen am: 08.10.2020].
23. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung): Stand: 01.10.2009. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf [aufgerufen am: 08.10.2020].
24. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablen Brustkrebs; 2020.
25. MMF-Marktforschung GmbH. MMF Therapiemonitor Mammakarzinom 2019; 2019.
26. O'Shaughnessy J, Sousa S, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Annals of Oncology; 31(Supplement 4):306–7, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.287.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformation zu Phesgo entnommen. (1, 2) Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Weitere Anforderungen

Um Behandlungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, das Etikett der Durchstechflasche zu überprüfen, um sicherzustellen, dass das zubereitete und verabreichte Arzneimittel Phesgo ist.

Dosierung

Patienten, die mit Phesgo behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einem Verhältnis von ≥ 2,0; der mit einem validierten Test ermittelt wurde.

Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tests in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, in dem eine Validierung der Testmethoden sichergestellt werden kann. Die vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung des Tests ist den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests zu entnehmen.

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind Tabelle 3-25 zu entnehmen.

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	**Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion**	**Beobachtungszeit[a, b]**
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten
[a] Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden [b] Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein			

Bei Patienten, die ein Taxan erhalten, ist Phesgo vor dem Taxan zu verabreichen.

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

Bei Patienten, die eine anthrazyklinbasierte Therapie erhalten, ist Phesgo nach Abschluss der vollständigen Anthrazyklintherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dauer der Behandlung

Metastasierter Brustkrebs

Phesgo ist in Kombination mit Docetaxel zu verabreichen. Die Behandlung mit Phesgo kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen:

- weniger als 6 Wochen beträgt, ist die Erhaltungsdosis von Phesgo 600 mg/600 mg sobald wie möglich zu verabreichen. Anschließend das 3-wöchentliche Schema fortsetzen.

- 6 Wochen oder mehr beträgt, ist erneut eine Initialdosis von Phesgo 1.200 mg/600 mg zu verabreichen, gefolgt von der Erhaltungsdosis von Phesgo 600 mg/600 mg alle 3 Wochen.

Dosierungsanpassungen

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.

Dosierungssanpassungen von Docetaxel und anderen Chemotherapeutika sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Linksventrikuläre Dysfunktion

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

Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

Die Patienten sollen vor Behandlung eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von ≥ 50 % aufweisen. Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen bei:

- Absinken der LVEF auf unter 40 %

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 und < 65 Jahren wurden keine generellen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von Phesgo beobachtet. Bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Phesgo erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zur Bewertung der Sicherheit bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Phesgo erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen (PK) Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Phesgo wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss. Es werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Phesgo sollte nur als subkutane Injektion verabreicht werden. Phesgo ist nicht zur intravenösen Verabreichung vorgesehen.

Als Injektionsstelle sollte nur zwischen dem linken und dem rechten Oberschenkel abgewechselt werden. Neue Injektionen sollten mit einem Mindestabstand von 2,5 cm neben einer alten Injektionsstelle auf gesunder Haut gesetzt werden und niemals an Stellen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist. Die Dosis sollte nicht auf zwei Spritzen oder auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden. Während der Behandlung mit Phesgo sollten andere Arzneimittel zur subkutanen Anwendung vorzugsweise an anderen Stellen injiziert werden.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Zur Beobachtung von injektionsbedingten Reaktionen wird ein Zeitraum von 30 Minuten nach Abschluss der Initialdosis von Phesgo und von 15 Minuten nach Abschluss der Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Injektionsbedingte Reaktionen

Wenn der Patient injektionsbedingte Symptome entwickelt, kann die Injektion verlangsamt oder unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Behandlungen mit Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schneller intravenöser

Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika können ebenso zur Linderung der systemischen Symptome beitragen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie

Die Injektion sollte sofort und dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß *National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events* (NCI-CTCAE)-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder ein akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)

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

Patienten mit schwerwiegenden Herz- oder anderen Erkrankungen in der Anamnese, ventrikulären Dysrhythmien oder Risikofaktoren für ventrikuläre Dysrhythmien in der Anamnese, wurden von der (neo-)adjuvanten EBC-Zulassungsstudie FEDERICA mit Phesgo ausgeschlossen.

Phesgo wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte vor der Behandlung von < 55 % (EBC) oder von < 50 % (MBC); kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) in der Anamnese; Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z. B. nicht kontrollierte Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von > 360 mg/m² mit Doxorubicin oder einem Äquivalent. Darüber hinaus wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht bei Patienten mit Absinken der LVEF auf < 50 % während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab untersucht.

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

Vor der Anwendung von Phesgo mit einem Anthrazyklin sollten Risikofaktoren für ein kardiales Ereignis sorgfältig beachtet und gegen die medizinische Notwendigkeit für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise der gegen HER2-gerichteten Wirkstoffe und der Anthrazykline kann ein höheres Risiko kardialer Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Phesgo und Anthrazyklinen angenommen werden als bei sequenzieller Anwendung.

Die sequenzielle Anwendung von Phesgo (in Kombination mit einem Taxan) nach Behandlung mit der Doxorubicin-Komponente von zwei anthrazyklinbasierten Schemata wurde in der FEDERICA-Studie untersucht, während die sequenzielle Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan) nach einer Behandlung mit der Epirubicin- oder Doxorubicin-Komponente vieler anthrazyklinbasierter Schemata in den Studien APHINITY und BERENICE untersucht wurde. Zur gleichzeitigen Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Anthrazyklin liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten vor. In der TRYPHAENA-Studie wurde intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab gleichzeitig mit Epirubicin, als Teil des FEC(5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)-Schemas verabreicht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Nur Chemotherapie-naive Patienten wurden behandelt und erhielten niedrige kumulative Dosen von Epirubicin (bis zu 300 mg/m^2). In dieser Studie war die kardiale Sicherheit vergleichbar mit der von Patienten, die das gleiche Schema, allerdings mit sequenzieller Gabe von Pertuzumab, erhielten (nach FEC-Chemotherapie).

Injektionsbedingte Reaktionen/ Infusionsreaktionen

Phesgo wurde mit injektionsbedingten Reaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Injektionsbedingte Reaktionen waren definiert als jede systemische

Reaktion mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, wahrscheinlich als Folge einer Freisetzung von Zytokinen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Phesgo auftraten. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und für 30 Minuten nach Verabreichung der Initialdosis sowie während und für 15 Minuten nach Verabreichung der Erhaltungsdosis von Phesgo empfohlen. Wenn eine bedeutende injektionsbedingte Reaktion auftritt, sollte die Injektion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit schweren injektionsbedingten Reaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erwogen werden. Die klinische Beurteilung sollte darauf beruhen, wie schwer die vorangegangene Reaktion und wie das Ansprechen auf die Behandlung der Nebenwirkung war (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Tödliche Ausgänge infolge von injektionsbedingten Reaktionen wurden zwar unter Phesgo nicht beobachtet, dennoch ist Vorsicht geboten, da mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit intravenös verabreichtem Trastuzumab und Chemotherapie tödliche infusionsbedingte Reaktionen verbunden waren.

Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie

Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Ereignisse mit tödlichem Ausgang wurden bei Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Mehrzahl der anaphylaktischen Reaktionen trat innerhalb der ersten 6 - 8 Behandlungszyklen auf, wenn Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wurden. Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Phesgo muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Phesgo ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pertuzumab, Trastuzumab oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Phesgo in Kombination mit einem Taxan behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie.

Patienten, die mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, vor allem während der ersten 3 Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In der CLEOPATRA-Studie bei metastasiertem Brustkrebs war der Nadir der Neutrophilenzahl bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich. Bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, war die höhere Inzidenz

febriler Neutropenien mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhö assoziiert. Eine symptomatische Behandlung der Mukositis und der Diarrhö sollte in Erwägung gezogen werden. Nach Absetzen von Docetaxel wurden keine Ereignisse von febriler Neutropenie berichtet.

Diarrhö

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

Pulmonale Ereignisse

Über schwerwiegende pulmonale Ereignisse in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab ist nach der Markteinführung berichtet worden. Diese Ereignisse waren gelegentlich tödlich. Zusätzlich wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Lungeninfiltraten, akutem respiratorischem Distresssyndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz berichtet. Zu den Risikofaktoren, die mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Zusammenhang stehen, gehört die vorherige oder gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-neoplastischen Therapien, die bekanntermaßen mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung stehen, wie z. B. eine Therapie mit Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbin und eine Strahlentherapie. Diese Ereignisse können als Teil einer infusionsbedingten Reaktion oder mit verzögertem Beginn auftreten. Für Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung und Komorbiditäten kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten pulmonaler Ereignisse bestehen. Daher sind diese Patienten nicht mit Phesgo zu behandeln. Vorsicht ist bei Pneumonitis geboten, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig mit Taxanen behandelt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Pertuzumab

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die Analyse zur Populations-Pharmakokinetik keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus den Studien NEOSPHERE und APHINITY bestätigt.

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

Trastuzumab

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Trastuzumab und den in klinischen Studien gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln wurden nicht beobachtet.

Wirkung von Trastuzumab auf die Pharmakokinetik von anderen antineoplastischen Arzneimitteln

Daten zur PK aus den Studien BO15935 und M77004 bei Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs weisen darauf hin, dass die Exposition gegenüber Paclitaxel und Doxorubicin (und deren Hauptmetaboliten 6-α-Hydroxyl-Paclitaxel, POH, und Doxorubicinol, DOL) durch das Vorhandensein von Trastuzumab nicht verändert wird (8 mg/kg oder 4 mg/kg intravenös als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich bzw. 2 mg/kg wöchentlich intravenös). Dennoch kann Trastuzumab die Gesamtexposition eines Doxorubicin-Metaboliten erhöhen (7-Desoxy-13-Dihydro-Doxorubicinon, D7D). Die biologische Aktivität von D7D und die klinische Wirkung der Erhöhung dieses Metaboliten blieben ungewiss.

Daten aus der Studie JP16003, einer einarmigen Studie mit Trastuzumab (4 mg/kg intravenös als Initialdosis und 2 mg/kg intravenös wöchentlich) und Docetaxel (60 mg/m^2 intravenös) bei japanischen Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs lassen vermuten, dass die gleichzeitige Verabreichung von Trastuzumab keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Docetaxel bei Einzelgabe hat. Bei der Studie JP19959 handelt es sich um eine Substudie von BO18255 (ToGA), die bei männlichen und weiblichen japanischen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs durchgeführt wurde, um die Pharmakokinetik von Capecitabin

und Cisplatin bei Anwendung mit oder ohne Trastuzumab zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Substudie lassen vermuten, dass die Exposition gegenüber den biologisch aktiven Metaboliten von Capecitabin (z. B. 5-FU) durch die gleichzeitige Anwendung von Cisplatin oder von Cisplatin plus Trastuzumab nicht beeinträchtigt wird. Capecitabin hat jedoch in Kombination mit Trastuzumab höhere Konzentrationen und eine längere Halbwertszeit aufgewiesen als allein. Diese Daten lassen ebenfalls vermuten, dass die Pharmakokinetik von Cisplatin durch die gleichzeitige Anwendung von Capecitabin oder von Capecitabin plus Trastuzumab nicht beeinträchtigt wird.

Daten zur PK aus der Studie H4613g/GO01305 bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inoperablem HER2-positivem Krebs weisen darauf hin, dass Trastuzumab keinen Einfluss auf die PK von Carboplatin hatte.

Wirkung antineoplastischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab

Ein Vergleich von simulierten Trastuzumab-Serumkonzentrationen nach Monotherapie mit Trastuzumab (4 mg/kg Initialdosis/2 mg/kg einmal wöchentlich intravenös) und von Serumkonzentrationen, die bei japanischen Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (Studie JP16003) beobachtet wurden, ergab keinen Hinweis darauf, dass die gleichzeitige Verabreichung von Docetaxel eine Wirkung auf die PK von Trastuzumab hat. Der Vergleich von PK-Ergebnissen aus zwei Phase-II-Studien (BO15935 und M77004) und einer Phase-III-Studie (H0648g), in denen Patienten gleichzeitig mit Trastuzumab und Paclitaxel behandelt wurden, und zwei Phase-II-Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (WO16229 und MO16982) an Frauen mit HER2-positivem MBC verabreicht wurde, weist darauf hin, dass individuelle und mittlere Talspiegel der Serumkonzentration von Trastuzumab innerhalb der Studien und von Studie zu Studie variierten, eine gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel jedoch keine eindeutige Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab hatte.

Ein Vergleich von Trastuzumab-PK-Daten aus der Studie M77004, in der Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs gleichzeitig mit Trastuzumab, Paclitaxel und Doxorubicin behandelt wurden, mit Trastuzumab-PK-Daten aus Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (Studie H0649g) oder in Kombination mit Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid oder Paclitaxel (Studie H0648g) angewendet wurde, lässt vermuten, dass Doxorubicin und Paclitaxel keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab haben.

Pharmakokinetik-Daten aus der Studie H4613g/GO01305 weisen darauf hin, dass Carboplatin keine Auswirkung auf die PK von Trastuzumab hatte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Anastrozol schien keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab zu haben.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien hat Pertuzumab eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es gibt nur begrenzte Daten über die Anwendung von Pertuzumab bei schwangeren Frauen.

Aus tierexperimentellen Studien ist nicht bekannt, ob Trastuzumab die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Jedoch wurde nach der Markteinführung bei schwangeren Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen.

Auf Grundlage der oben erwähnten tierexperimentellen Studien und der Daten nach der Markteinführung sollte die Anwendung von Phesgo daher während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Frauen, die schwanger werden, sollten auf die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus hingewiesen werden. Wenn eine schwangere Frau mit Phesgo behandelt wird, oder wenn eine Patientin während der Einnahme von Phesgo oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Phesgo schwanger wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.

Stillzeit

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Pertuzumab

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. In Studien zur Toxizität von Pertuzumab bei Cynomolgus-Affen wurden bei wiederholter Gabe und einer Dauer von bis zu sechs Monaten keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Trastuzumab

An Cynomolgus-Affen mit Trastuzumab durchgeführte Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität bei weiblichen Cynomolgus-Affen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Phesgo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit injektionsbedingten Reaktionen oder Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

Überdosierung

Die höchste geprüfte Dosis von Phesgo ist 1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab. Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Phesgo ist eine gebrauchsfertige Lösung, die nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden darf.

Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Aufziehen aus der Durchstechflasche in die Spritze ist das Arzneimittel 28 Tage bei 2 °C - 8 °C geschützt vor Licht und 24 Stunden (kumulative Zeit in der Durchstechflasche und der Spritze) bei Zimmertemperatur (max. 30 °C) und diffusem Tageslicht physikalisch und chemisch stabil.

Da Phesgo keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung der Spritze wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 und 6.6 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Phesgo sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Werden Partikel oder Verfärbungen festgestellt, ist die Durchstechflasche gemäß lokaler Richtlinien zu entsorgen.

Durchstechflasche nicht schütteln.

Um Phesgo Lösung aus der Durchstechflasche aufzuziehen und subkutan zu injizieren, werden eine Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt. Phesgo kann mit hypodermischen Injektionsnadeln mit Gauge-Größen von 25G bis 27G und Längen von 3/8" (10 mm) bis 5/8" (16 mm) injiziert werden. Phesgo ist kompatibel mit Edelstahl, Polypropylen, Polycarbonat, Polyethylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid und fluoriertem Ethylen-Polypropylen.

Da Phesgo keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, sollte die Vorbereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Nachdem die Lösung mit der Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogen wurde wird empfohlen, die Nadel, die für das Aufziehen verwendet wurde, durch eine Verschlusskappe für die Spritze zu ersetzen, um das Austrocknen der Lösung in der Nadel und eine Beeinträchtigung der Qualität des Arzneimittels zu verhindern. Die Spritze mit dem Abziehaufkleber kennzeichnen. Die hypodermische Injektionsnadel darf erst unmittelbar vor der Anwendung auf die Spritze aufgesetzt werden und es muss eine Volumenanpassung auf 15 ml bei Verwendung von Phesgo 1.200 mg/600 mg oder auf 10 ml bei Verwendung von Phesgo 600 mg/600 mg erfolgen.

Phesgo ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang IID (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) zu PH FDC s.c. übernommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-26 dargestellt. (3)

Tabelle 3-26: Zusammenfassung des RMP

Sicherheitsbedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Wichtige identifizierte Risiken		
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion	**Routinemäßige Risikokommunikation:** Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen **Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:** Im Abschnitt 4.2 der Fachinformation „Linksventrikuläre Dysfunktion" und im Abschnitt 4.4 der Fachinformation „Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)" werden Empfehlungen zum Risikomanagement bereitgestellt. **Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:** Keine	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:** *Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:* Darstellung kumulierter Daten in PSURs **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten:** Keine	
Oligohydramnien	**Routinemäßige Risikokommunikation:** Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit **Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:** Im Abschnitt 4.6 der Fach-information „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ werden Empfehlungen zum Risikomanagement bereitgestellt. **Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:** Keine **Rechtsstatus:** Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten:** Keine	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:** Global Enhanced Pharmacovigilance Pregnancy Program Fragebogen zu mit der Schwangerschaft assoziierten unerwünschten Ereignissen *Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:* Darstellung kumulierter Daten in PSURs **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Keine
Risiko des Wirksamkeitsverlusts aufgrund von Immunogenität	**Routinemäßige Risikokommunikation:** Fachinformation: Abschnitt 4.8 „Immunogenität“	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:**

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Keine **Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:** Keine **Rechtsstatus:** Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten:** Keine	*Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:* Darstellung kumulierter Daten in PSURs **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Aktualisierter Bericht zur Immunogenität der Studie WO40324 Finaler klinischer Studienbericht (CSR) der Studie WO40324
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)	**Routinemäßige Risikokommunikation:** Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen **Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:** Eine Empfehlung zum zeitlichen Umfang der Beobachtung nach Verabreichung des Medikaments wird in Abschnitt 4.2 der Fach-informationen dargestellt. **Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:**	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:** Keine *Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:* Darstellung kumulierter Daten in PSURs **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	Packungsgröße: Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche. **Rechtsstatus:** Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten:** Keine	
Medikationsfehler (veränderte Sicherheit und Wirksamkeit)	**Routinemäßige Risikokommunikation:** Fachinformation: Abschnitt 4.2 **Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:** Am Anfang des Abschnitts 4.2 der Fachinformation wird die Notwendigkeit betont das Etikett der Durchstechflasche zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich bei dem vorzubereitenden und zu verabreichenden Medikament um Phesgo handelt. Darüber hinaus wird betont, dass Phesgo ausschließlich per subkutaner Injektion verabreicht werden sollte. Unterschiede zwischen innerer und äußerer Verpackung: zwischen jeder Dosierung von Phesgo und zwischen den verschiedenen zugelassenen HER2 Produkten - abziehbares Etikett - auf die Durchstechflasche und auf die Verpackung ist in fettgedruckter und roter Schrift nur zur subkutanen Anwendung gedruckt - Unterschiede bei den Größen der Durchstechflaschen	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:** Keine *Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:* Darstellung kumulierter Daten in PSURs **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine **Rechtsstatus:** Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten:** Keine	

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von PH FDC s.c. ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan (EU-RMP) und die Fachinformation von Phesgo. (1–3)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: http://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Phesgo: Stand: 12.2020 [aufgerufen am: 05.01.2021].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PHESGO. RMP version number: 2.1. 10 June 2020: Stand: 10.06.2020.

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 3-27 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 3-27 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.

In Tabelle 3-27 sind zusätzliche ärztliche Leistungen gelistet, die bei einer Behandlung mit Trastuzumab Roche plus Pertuzumab Roche zwingend erforderlich sind. Zusätzliche Leistungen, die schon durch eine Behandlung mit Trastuzumab Roche notwendig werden und nicht durch die duale Antikörper-Blockade mit Trastuzumab Roche plus Pertuzumab Roche, ausgelöst werden, sind nicht aufgeführt. Alle zusätzlich erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits im aktuellen EBM-Katalog enthalten.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Subkutane Injektion	Die Behandlung mit Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4). (Seite 1, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

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)
2	Nachbeobachtung	Zur Beobachtung von injektionsbedingten Reaktionen wird ein Zeitraum von 30 Minuten nach Abschluss der Initialdosis von Phesgo und von 15 Minuten nach Abschluss der Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). (Seite 2, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
3	Untersuchung auf linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)	Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Phesgo und während der Behandlung in regelmäßigen Abständen (z. B. im neoadjuvanten Setting einmal, im adjuvanten und metastasierten Setting alle 12 Wochen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. (Seite 2, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Dezember 2020. (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, 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 3-27 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2020/3 verwendet. (2)

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. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: http://www.fachinfo.de [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020. URL: https://www.kbv.de/html/online-ebm.php [aufgerufen am: 01.09.2020].