

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

*Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-
positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
(nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)*

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

Stand: 27.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	97
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	101
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	138
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	154
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	156
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	158
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	161
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	161
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	174
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	174
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	175
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	180
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	180
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	181
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	182
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	184

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (16)	16
Tabelle 3-2: UICC-Stadien für den Brustkrebs (16)	18
Tabelle 3-3: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2017 - 2018	31
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2018 (3)	31
Tabelle 3-5: Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation	37
Tabelle 3-6: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die adjuvante Behandlung	38
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2022 – 2027	38
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die Jahre 2022 – 2027 für das zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet	40
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im vorliegenden adjuvanten Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2022	41
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	98
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	102
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (22, 26)	113
Tabelle 3-18: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel	113
Tabelle 3-19: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel	114
Tabelle 3-20: Cimetidin als Begleitmedikation für Paclitaxel	114
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	115
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen	123
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	139

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo..... 162

Tabelle 3-25: Zusammenfassung des RMP..... 176

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 182

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen (42).....	20
Abbildung 2: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur Immunhistochemie (2)	21
Abbildung 3: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur <i>In-Situ</i> -Hybridisierung (2)	22
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
AC-T	Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid, Taxan (Paclitaxel, Docetaxel)
AC-TH	AC-T plus Herceptin (Trastuzumab Roche)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (Herstellerabgabepreis)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AVP	Apothekenverkaufspreis
BC	Breast Cancer (Brustkrebs)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CEP 17	Chromosom 17
CHF	Congestive Heart Failure (Kongestive Herzinsuffizienz)
CISH	Chromogene- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
DCIS	Ductal Carcinoma <i>in situ</i> (Duktales Karzinom <i>in situ</i>)
DCO	Death Certificate Only (ausschliesslich mit Todesschein)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DMP	Disease- Management-Programm (strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Erkrankte)
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
eBC/EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium)
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Abkürzung	Bedeutung
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
e.V.	Eingetragener Verein
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKR	Gemeinsame Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H	Height (Körpergröße)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2)
HR	Hazard Ratio
HR-	Hormonrezeptor-negativ
i.v.	Intravenous (Intravenös)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
IHC	Immunhistochemie, syn. Immunhistologie
iDFS	Invasive Disease-Free Survival (Invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	<i>In-situ</i> -Hybridisierung
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel 67
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobular Carcinoma <i>in situ</i> (Lobuläres Karzinom <i>in situ</i>)
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
N+	Nodal-positiv
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg
OG	Obergrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PgR	Progesteronrezeptor
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
p.o.	per os
pTNM	TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung
q1/ 2/ 3w	jede/alle 2/alle 3 Woche(n)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
s.c.	Subcutaneous (Subkutan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCH	Taxan (Docetaxel), Carboplatin, Herceptin (Trastuzumab Roche)
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TRM	Tumorregister München
UG	Untergrenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
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.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

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:

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

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

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

Gemäß Fachinformation Abschnitt 5.1 definiert sich die Patientenpopulation folgendermaßen:

„Adjuvante Behandlung

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das im Rahmen der Befristung erneut zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) lautet: „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)“. (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).

Für die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.; PHESGO®) erfolgte im Anwendungsgebiet der „adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“ (definiert in Abschnitt 5.1 als nodal-positive oder Hormonrezeptor-negative Erkrankung) eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 15. Juli 2021. (4, 5) Für diese Zulassungspopulation bewertete der G-BA den Zusatznutzen auf Basis der multizentrischen doppelblinden randomisierten klinischen Phase III-Studie APHINITY gegenüber der ZVT „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder

Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend“ mit einem „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“. (5, 6) Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde in Erwartung weiterer klinischer Daten der Studie APHINITY, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven, bis zum 01. Oktober 2022 befristet. (5, 6)

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist somit im Rahmen der Befristung die erneute Nutzenbewertung der PH FDC s.c. in Kombination mit einer Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, HER2)-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zum Zeitpunkt des aktuellsten 3. Datenschnitts der Studie APHINITY.

Nach Beratung zum Pertuzumab intravenös (i.v.) Befristungsdossier (Beratungsanforderung 2021-B-076) und schriftlicher Rückfrage zum Befristungsdossier PH FDC s.c., jeweils im adjuvanten Anwendungsgebiet, bestätigte der G-BA, dass für die erneute Nutzenbewertung von sowohl Pertuzumab als auch von PH FDC s.c. nach Fristablauf im jeweiligen Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie APHINITY, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven gegenüber der Vergleichstherapie [ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend], zum geplanten Datenschnitt, ca. fünf Jahre nach der Primäranalyse, vorgelegt werden sollen. (3, 7) Laut G-BA ist eine separate Beratung zur PH FDC s.c. zu derselben Fragestellung nicht erforderlich. Die Angaben aus der Beratung zum Pertuzumab Befristungsdossier im adjuvanten Anwendungsgebiet lassen sich auf das PH FDC s.c. Befristungsdossier im selben Anwendungsgebiet übertragen. (3, 7)

Die ZVT für das adjuvante Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) lautet somit weiterhin: „Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)“. (2)

Diesem Vorgehen wird von Roche gefolgt.

In diesem Befristungsdossier werden damit die Daten von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie unabhängig von der Darreichungsform dargestellt. Damit folgt Roche der seitens des G-BA festgelegten ZVT. (3, 6, 7)

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beratungen durch den G-BA sowie der damit verbundene Schriftverkehr waren Grundlage der Benennung der ZVT im vorliegenden Dossier. (2, 3, 7)

Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung.

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: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235> [aufgerufen am: 21.07.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-035 / 2020-B-036 Pertuzumab/Trastuzumab zur Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs: Stand: 04.06.2020; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-076 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven, frühen Brustkrebs: Stand: 21.06.2021; 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie): Stand: 01.02.2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/645> [aufgerufen am: 18.05.2022].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko,

- Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4928/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_BAnz.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
7. Roche. Auskunft zur Befristung der Nutzenbewertung von Phesgo® (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko per E-Mail an den G-BA: vom 09.03.2022; 2022.

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 bereits zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasiv duktales Karzinom ist mit 50 – 80 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms, gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom und anderen Subtypen. (1, 2)

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

Mit einer Prognose von 66.800 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2022 (aktuellste verfügbare Prognose basierend auf Inzidenzen von 2018) bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (Robert Koch-Institut [RKI]-Prognose für das Jahr 2022). (3) Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritten in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2020 starben 18.591 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. Eine von sechs betroffenen Frauen erkrankt vor dem 50. und knapp zwei von fünf nach dem 70. Lebensjahr. (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 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 gelten ebenfalls 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. Mutations-trägerinnen 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 oberhalb des Tumors und ggf. Sekretion 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)

Unabhängig vom Schweregrad stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms eine schwere Belastung für Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, als auch vor oder nach einer Operation, aber auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischem Dysstress führen. (11–14)

Klassifikationsschema und Stadieneinteilung

Die Einteilung des Mammakarzinoms in vier **Krankheitsstadien** erfolgt nach Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür ist die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-1) sowie die Stadieneinteilung nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Tabelle 3-2). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. (15)

Grundsätzlich ist die lokoregional begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen. (2) Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer, eBC) wird über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts definiert, das die adjuvante Therapie umfasst. Häufig werden die Begriffe „früher“ und „primärer“ Brustkrebs synonym verwendet.

Tabelle 3-1: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (16)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Tis Duktales Carcinoma <i>in situ</i> (DCIS)

	Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren invasiven Tumor und/ oder Carcinoma in situ (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis maximal 5 cm
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/ oder Ulzeration oder makroskopischen Satellitenmetastasen der Haut (Invasion der Dermis alleine qualifiziert nicht für T4) T4a Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Invasion des oder Adhäsion an der Pektoralismuskulatur qualifiziert nicht für T4) T4b Ulzeration und/ oder makroskopische Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust und/ oder Ödem (einschließlich Apfelsinhaut) T4c Kriterien für 4a und für 4b liegen vor T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N	Regionäre Lymphknoten
cN	
cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation entfernt)
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
cN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen cN2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert cN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
cN3	Metastase(n) in ipsilateral infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna cN3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten cN3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen cN3c Metastase(n) in ipsilateralen 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 A. mammaria interna mit Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinel-lymphknotenbiopsie
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit pathologisch nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten (Level III) oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei 1 oder mehr positiven axillären Lymphknoten der Level I und II oder Metastasen in 3 oder mehr axillären Lymphknoten und Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie von klinisch unauffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder Metastasen in den ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen (kein klinischer oder radiologischer Nachweis)
M1	Fernmetastasen festgestellt mittels klinischer und radiologischer Untersuchungen oder histologischem Nachweis von Metastasen > 0,2 mm
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ/ nach pathologischer Untersuchung
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung
DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i> ; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; TNM: Tumor, Node, Metastasis	

Tabelle 3-2: UICC-Stadien für den Brustkrebs (16)

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

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
TNM: Tumor, Node, Metastasis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			

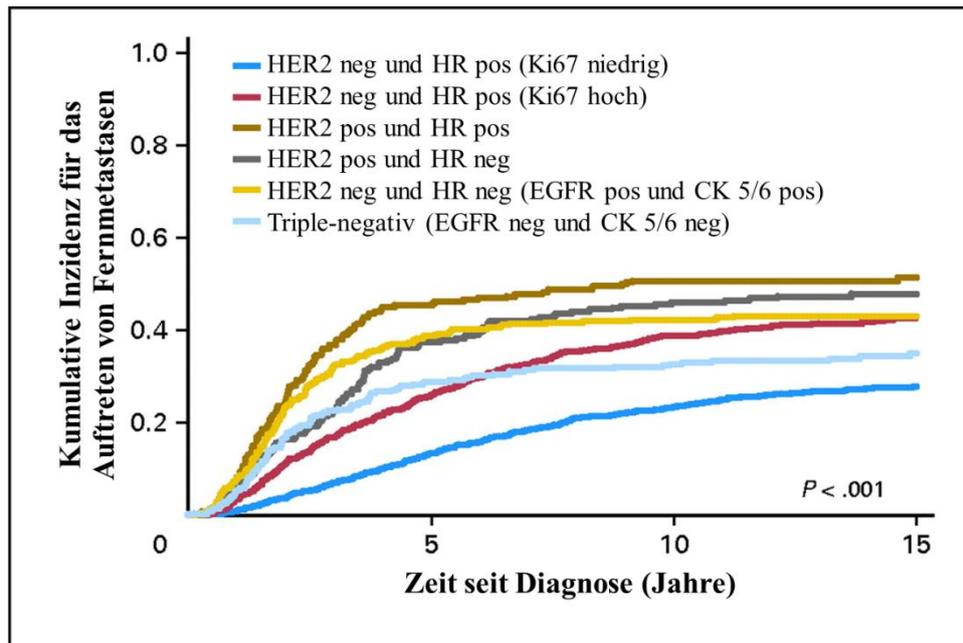
Neben der Stadieneinteilung nach TNM bzw. UICC haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose.

Prognose- und Risikofaktoren

Neben Tumorgröße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen beeinflussen weitere Tumoreigenschaften die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes bestimmt und finden auch bei der Auswahl insbesondere einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. (2, 8, 17–19) So haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs eine deutlich schlechtere Prognose, d.h. ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko, als Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. Das zeigen unter anderem die Arbeiten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (20–22)

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. (23, 24) Die Arbeiten von Perou und Sørli haben gezeigt, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. (25, 26) 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. (27, 28) Daher determinieren sie prinzipielle Therapieentscheidungen bezüglich Anti-HER2-gerichteter Therapie. (27, 29) In der klinischen Praxis wird eine auf immunhistochemischer Bestimmung basierende, vereinfachte Klassifikation verwendet. (2, 30, 31)

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. (23, 28, 32–42)



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, aufgliedert nach Brustkrebssubtypen (42)

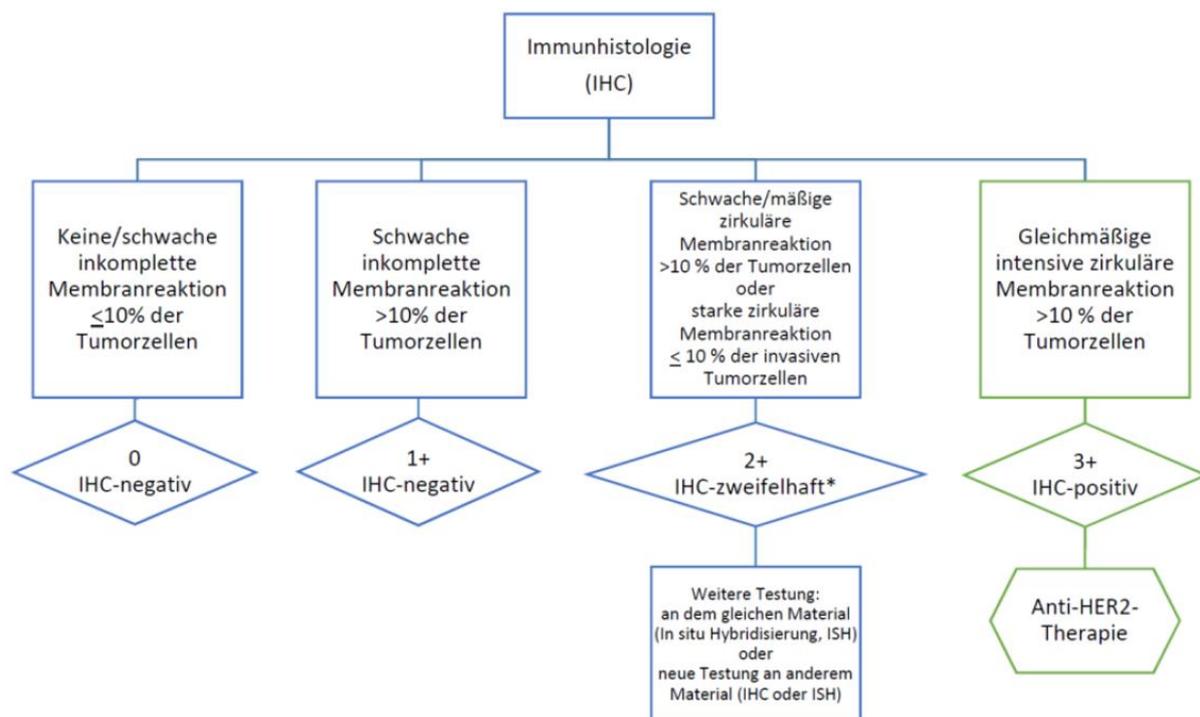
Die Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. Der HER2-Status hat nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker. Allerdings besteht beim HER2-positiven Brustkrebs die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. So haben Studien gezeigt, dass die zielgerichtete Therapie gegen HER2 im neoadjuvanten Setting zu einer signifikant höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen und nach der Operation zu einer signifikant längeren Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs führt. (43–46) Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. (47) Die adjuvante Anti-HER2-Therapie führt zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Sterberisikos. (43–46, 48–65)

Die zuverlässige und korrekte **Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Die häufigste Testmethode zur Bestimmung des HER2-Status ist die Immunhistochemie (IHC), bei der die Expression des HER2-Proteins auf der Oberfläche der Tumorzellen mittels einer hochspezifischen Farbreaktion nachgewiesen wird. Die Stärke der HER2-Expression wird semi-quantitativ anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen bestimmt und in 0 bis 3+ eingeteilt. 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 American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gilt der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein positiver FISH/ CISH-Test (HER2/ Chromosom Enumeration 17 [CEP17]-Quotient $\geq 2,0$ oder HER2/ CEP17-Quotient < 2 und mittlere Signalzahl pro Zelle $\geq 6,0$) vorliegt (siehe auch Abbildung 2 und Abbildung 3). (2, 66, 67) 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+ Tumoren (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden (Abbildung 2). (2, 66, 67) Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden. (2, 66, 67)



* Selten können drüsenbildende oder mikropapilläre Mammakarzinome eine inkomplette, aber starke Membranreaktion zeigen (basolateral oder U-förmig), die eventuell mit einer HER2-Genamplifikation einhergeht. Diese Fälle sollten ebenfalls dem IHC-Score 2+ zugeordnet und mit ISH überprüft werden.

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

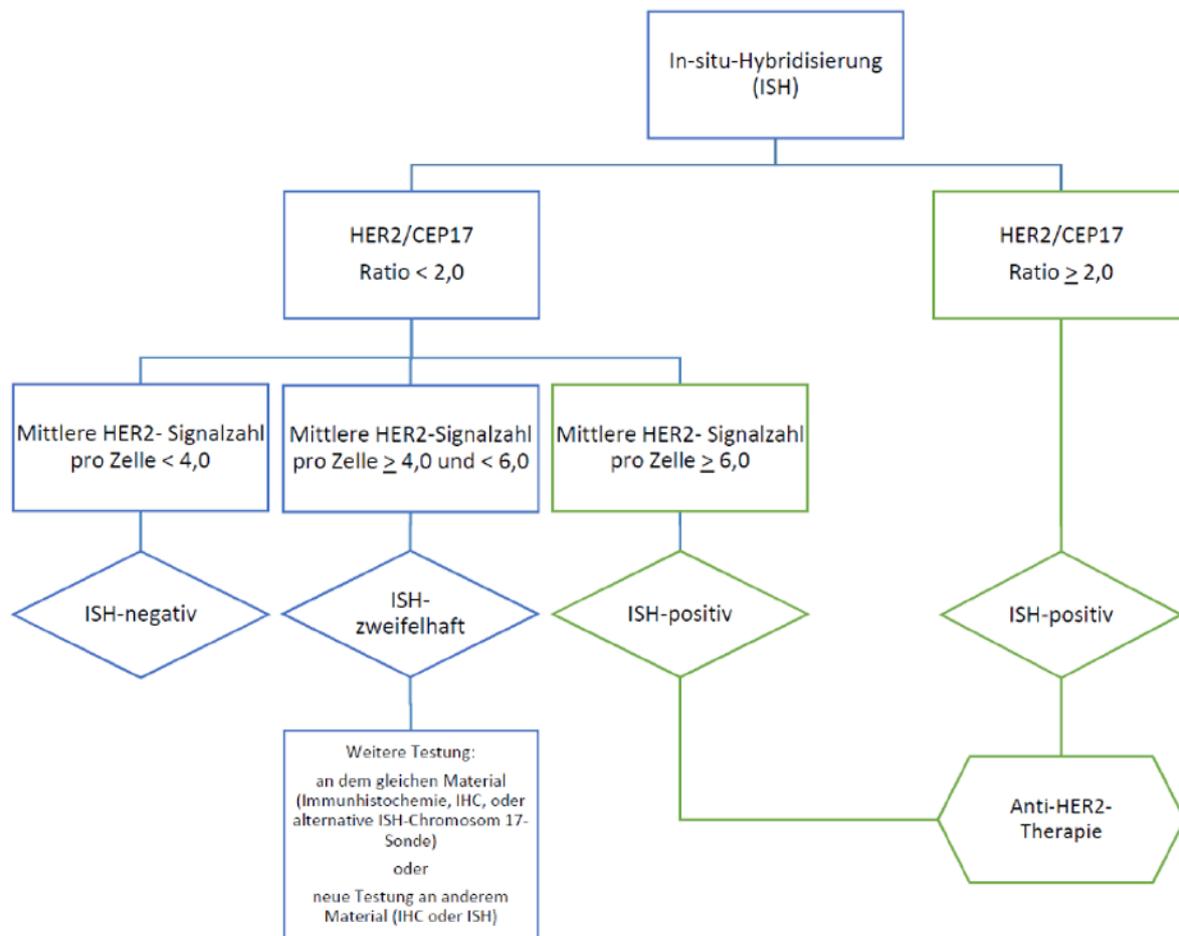


Abbildung 3: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur *In-Situ*-Hybridisierung (2)

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im adjuvanten Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) umfasst Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). (68) Das Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. ist identisch zu dem der freien i.v.-Kombination aus Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche. Daher unterscheidet sich 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.. (68–70)

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 Therapieintention erfolgt. (1, 3) In die Entscheidung für eine adjuvante Therapie fließt die Einschätzung des Rezidivrisikos ein, dass sich durch die individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren definiert. Dazu gehören insbesondere das Grading, der Hormonrezeptorstatus, der Ki-67-Proliferationsindex, der Lymphknotenstatus, der HER2-

Status, die Tumorgröße und der Menopausenstatus. Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen. (17, 19, 29, 71)

Das **Behandlungsziel** bei Patienten mit frühem Brustkrebs im adjuvanten Anwendungsgebiet ist kurativ. Die S3-Leitlinie grenzt die mit kurativer Intention behandelte lokoregionär begrenzte Primärerkrankung von der palliativ therapierten, rezidierten und metastasierten Erkrankung ab. (2)

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. (23, 32, 33, 72) HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens. (32, 42, 73–83) 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. (32, 42, 73–83)

Neben dem HER2-Status stellen auch der Nodalstatus und der Hormonrezeptorstatus wichtige zusätzliche prognostische Faktoren für Patienten mit frühem Brustkrebs dar. (2, 17, 19, 29, 31) So haben Patienten mit frühem Brustkrebs und einem positiven Nodalstatus, d.h. mit einem Lymphknotenbefall durch die Brustkrebserkrankung oder mit Tumoren, die keine Hormonrezeptoren exprimieren, eine deutlich schlechtere Prognose, d.h. ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko als Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. (20–22)

Auch innerhalb der Population von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs charakterisieren ein positiver Nodalstatus oder ein negativer Hormonrezeptorstatus Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Das Rezidiv- und Sterberisiko von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs kann mit einer Anthrazyklin- und/ oder Taxan-haltigen Chemotherapie in Kombination mit der adjuvanten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab unabhängig von Nodalstatus oder Hormonrezeptorstatus signifikant gesenkt werden. Patienten mit einem nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem, HER2-positivem frühem Brustkrebs haben allerdings trotz Behandlung mit adjuvanter Standardtherapie weiterhin ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko. (43–46, 48–62) Dies bestätigen die Langzeitbeobachtungen der Zulassungsstudien für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab, die zeigen, dass Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs nach zehn Jahren deutlich seltener krankheitsfrei sind als die Gruppe der Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. (51, 54, 57) Selbst bei Tumoren < 1 cm und fehlendem Lymphknotenbefall kennzeichnet ein negativer Hormonrezeptorstatus Patienten mit einem erhöhten Rückfallrisiko. (84–86)

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)

Knapp über 90 % der Brustkrebs-Diagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. (15) Die Therapie von Patienten mit frühem Brustkrebs umfasst die operative Entfernung des Tumors im Gesunden sowie eine systemische Behandlung, welche ggf. durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird. (2, 17, 19, 71) Die adjuvante systemische Therapie ergänzt lokale Therapiemaßnahmen wie die Operation und Strahlentherapie und hat zum Ziel, im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Rezidive zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. (2, 19, 29, 31, 87, 88)

Insbesondere wenn Fernmetastasen oder ein lokoregionäres, inoperables Rezidiv auftreten, bestehen nur noch sehr geringe Aussichten auf Heilung und damit kommt es zum Übergang der Erkrankung in eine palliative Situation. In dieser Situation ist das Therapieziel, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten, ferner die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und im Idealfall das Leben des Patienten zu verlängern. Letztendlich wird der Patient jedoch an seiner Erkrankung versterben.

Die adjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen oder die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern über eine Behandlungsdauer von fünf Jahren sind erfolgreiche Weiterentwicklungen adjuvanter Therapieprinzipien. Mit ihnen wurden Reduktionen des Rezidivrisikos um 11 – 20 % erzielt. (22, 87, 89) Verbesserungen in dieser Größenordnung führten zur Empfehlung dieser Therapieprinzipien in Leitlinien und zu ihrem Einsatz als Standardtherapien in der klinischen Praxis. (2, 19, 29, 67)

Bei HER2-positivem Brustkrebs ist die Überexpression von HER2 einerseits mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert, ermöglicht andererseits aber auch eine zielgerichtete Therapie. Auch beim HER2-positiven Brustkrebs im frühen Stadium 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 den HER2-Rezeptor zur damals empfohlenen Chemotherapie mit Taxanen resultierte in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs in einer deutlichen Verbesserung der Prognose der Patienten und ist heute der Standard in der Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs. (2, 17, 29, 31)

Nach den aktuellen klinischen Therapieleitlinien ist bei Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche für die Dauer von einem Jahr indiziert. Das gilt ohne Einschränkungen unabhängig von der Tumorgroße bei positivem Nodalstatus sowie ab einer Tumorgroße von > 1 cm bei nodal-negativer Erkrankung. Die Indikation wird teilweise an das Vorliegen weiterer Risikofaktoren, wie einen negativen Hormonrezeptorstatus, geknüpft. (2, 17, 31)

Eine Reihe von Meta-Analysen zeigt signifikante Verbesserungen des krankheitsfreien Überlebens (Disease-Free Survival, DFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) durch die adjuvante Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche. (58, 60, 61, 90) Nach der umfassenden Analyse der Daten aus acht Studien beim HER2-positiven frühen Brustkrebs betrug die relative Reduktion des Rezidivrisikos für die Therapie mit Trastuzumab Roche gegenüber der Therapie ohne Trastuzumab Roche 40 % (Hazard Ratio [HR] für DFS: 0,60; 95 % KI [0,50; 0,71]; $p < 0,00001$) und die des Mortalitätsrisikos 34 % (HR für OS: 0,66; 95 % KI [0,57; 0,77]; $p < 0,00001$). (61)

Ein genaueres Bild geben die zulassungsrelevanten Studien für die adjuvante Anwendung von Trastuzumab Roche bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

In der **HERA**-Studie wurden Patienten nach kompletter Tumoresektion und Abschluss einer Chemotherapie von mindestens vier Zyklen in drei Arme randomisiert. Für Patienten, die eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche für insgesamt ein Jahr erhalten hatten, zeigte sich bereits in der ersten Interimsanalyse ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens gegenüber den Patienten ohne adjuvante Anti-HER2-Therapie (HR = 0,54; 95 % KI [0,43; 0,67]; $p < 0,0001$). (49) Nach acht Jahren medianer Nachbeobachtungszeit wurde dann ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für diese Patienten nachgewiesen. Nach elf Jahren medianer Nachbeobachtung blieben die signifikanten Vorteile für den Therapiearm mit einjähriger adjuvanter Therapie unter Trastuzumab Roche gegenüber dem Beobachtungsarm für DFS (HR = 0,76; 95 % KI [0,68; 0,86]; $p < 0,0001$) und Gesamtüberleben (HR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]) erhalten.

30,7 % der Patienten waren nach zehn Jahren trotzdem nicht mehr krankheitsfrei. Zwei Drittel dieser Patienten entwickelten sogar als erstes Rezidiv Fernmetastasen. (51) Bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung waren nach zehn Jahren 41 % nicht mehr krankheitsfrei. Während nur 20 % der Patienten mit nodal-negativer Erkrankung nach zehn Jahren ein DFS-Ereignis erlitten hatten, waren 25 % der Patienten mit 1-3 befallenen Lymphknoten

und 45 % der Patienten mit vier und mehr befallenen Lymphknoten nicht mehr krankheitsfrei. (51)

Die gemeinsam ausgewerteten amerikanischen Studien **NSABP B31** und **NCCTG N9831** zeigten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren für die Kombination aus adjuvanter Chemotherapie und adjuvanter einjähriger Behandlung mit Trastuzumab Roche gegenüber der alleinigen adjuvanten Chemotherapie signifikante Vorteile für krankheitsfreies Überleben (HR = 0,48; 95 % KI [0,39; 0,59]; $p < 0,0001$) und Gesamtüberleben (HR = 0,67; 95 % KI [0,48; 0,93]; $p = 0,015$). (52) Nach 8,4 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit hatten sich die Unterschiede für DFS (HR = 0,60, 95 % KI [0,53; 0,68]; $p < 0,001$) und OS (HR = 0,63; 95 % KI [0,54; 0,73]; $p < 0,001$) gegenüber dem Vergleichsarm bestätigt. (54)

Auch hier waren trotz der guten Ergebnisse 26,3 % der Patienten nach zehn Jahren nicht mehr krankheitsfrei und 51 % davon hatten als erstes Rezidiv Fernmetastasen. Von den Patienten mit höherem Rezidivrisiko, wie denen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung, hatten nach zehn Jahren sogar 29,1 % ein DFS-Ereignis erlitten. Von den Patienten mit vier bis neun befallenen Lymphknoten waren nach zehn Jahren ebenfalls 29 % nicht mehr krankheitsfrei, von den Patienten mit zehn und mehr befallenen Lymphknoten sogar 37,6 %. (54)

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

Bereits bei der ersten geplanten Interimsanalyse nach 322 DFS-Ereignissen zeigte sich für beide Trastuzumab Roche-Arme ein signifikanter DFS-Vorteil. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 65 Monaten und 656 DFS-Ereignissen lagen für beide Trastuzumab Roche-Arme signifikante Vorteile hinsichtlich DFS (AC-T plus Herceptin (Trastuzumab Roche) [AC-TH] HR = 0,64; $p < 0,001$; TCH HR = 0,75; $p = 0,04$) und OS (AC-TH HR = 0,63; $p < 0,001$; TCH HR = 0,77; $p = 0,04$) gegenüber dem Kontrollarm ohne Trastuzumab Roche vor. (56) Nach einer medianen Nachbeobachtung von 10,3 Jahren bestätigten sich die Vorteile für DFS (AC-TH HR = 0,72; 95 % KI [0,61; 0,85]; $p < 0,0001$; TCH HR = 0,77; 95 % KI [0,65; 0,90]; $p < 0,001$) und OS (AC-TH HR = 0,64; 95 % KI [0,52; 0,79]; $p < 0,001$; TCH HR = 0,76; 95 % KI [0,62; 0,93]; $p < 0,0081$).

Dabei waren nach zehn Jahren 25,4 % (AC-TH) bzw. 27 % (TCH) der Patienten nicht mehr krankheitsfrei. (57) Auch hier waren 59 % (AC-TH) bzw. 66 % (TCH) der DFS-Ereignisse Fernmetastasen. (91) Wieder waren die Ergebnisse deutlich schlechter für Patienten mit hohem Rezidivrisiko: 31,4 % (AC-TH) bzw. 31,6 % (TCH) der Patienten mit nodal-positiver Erkrankung waren nach zehn Jahren nicht mehr krankheitsfrei. (57)

In allen pivotalen adjuvanten Trastuzumab Roche-Studien war das krankheitsfreie Überleben ein verlässlicher Endpunkt zur Beurteilung des Effekts der adjuvanten Trastuzumab Roche-

Therapie. Der zuerst aufgetretene signifikante Vorteil im krankheitsfreien Überleben manifestierte sich nach längerer Nachbeobachtung auch in einem signifikanten Überlebensvorteil. (49, 51, 52, 54, 56, 57) Die Ergebnisse zeigen, dass die Einführung der adjuvanten Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche die Prognose von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs dramatisch verbessert hat.

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 bietet eine Alternative für Arzt und Patienten. (92)

Nach wie vor gibt es im adjuvanten Anwendungsgebiet einen relevanten therapeutischen Bedarf. Jeder dritte Patient mit HER2-positivem frühen Brustkrebs erleidet nach zehn Jahren trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab Roche ein DFS-Ereignis. Damit sind die Patienten nicht mehr krankheitsfrei und benötigen eine weitere, zumeist palliative Therapie und werden mit hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs versterben. Zwei Drittel der Patienten entwickeln ein Fernrezidiv als erstes Rezidiv. Patienten mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung haben dabei ein besonders hohes Rezidivrisiko. (51, 54, 57)

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

Bei einem Fernrezidiv werden nachfolgende Therapien nicht mehr zu einer Heilung führen, sondern haben das Ziel, das Gesamtüberleben zu verlängern. Der Patient wird mit hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs versterben. (2) Das zeigt sich auch in den Zulassungsstudien von Trastuzumab Roche. Zehn Jahre nach adjuvanter Therapie mit Trastuzumab Roche hatte etwa jeder fünfte Patient als erstes Rezidiv Fernmetastasen erlitten. Innerhalb von zehn Jahren starben bis zu 19 % der Patienten trotz adjuvanter Standardtherapie mit Trastuzumab Roche. (51, 54, 57) Der Anteil der brustkrebsbedingten Todesfälle (bezogen auf die Gesamtzahl an Todesfällen in den Therapiearmen der jeweiligen Safety-Population) betrug in den Studien NCCTG 9831/ NSABP B-31 72 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Jahren, in der Studie BCIRG 006 83 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,3 Jahren und in der HERA-Studie 91 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,0 Jahren. (91)

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 alleine.

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. (73, 90, 93) Das konnte *in vitro*, *in vivo* und in Phase II-Studien beim Mammakarzinom gezeigt werden. (45, 94–99)

In der APHINITY Studie, welche zur Zulassung von Pertuzumab Roche in der Adjuvanz geführt hat, konnte durch die adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit der Standardchemotherapie das Risiko für ein Rezidiv, d.h. für ein invasiv-krankheitsfreies Überleben oder DFS-Ereignis, im Vergleich zur Standardtherapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Chemotherapie signifikant gesenkt werden. Insbesondere Patienten mit hohem Rezidivrisiko profitierten von der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. (100, 101) Die duale Blockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche in Kombination mit einer Chemotherapie kann Patienten mit hohem Rezidivrisiko in der adjuvanten Behandlung ein Überleben ohne Rezidive ermöglichen. Sie ist für dieses Patientenkollektiv der Gabe von Trastuzumab Roche allein in Kombination mit einer Chemotherapie überlegen. Das Ausmaß der mit Pertuzumab Roche erreichten Risikoreduktion entspricht dabei dem anderer adjuvanter Therapien, wie Anthrazyklinen und Taxanen, wodurch diese zu allgemein akzeptierten adjuvanten Therapiestandards wurden.

Inzwischen wurde die Empfehlung zur dualen Therapie aus Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko auch in zahlreichen führenden nationalen sowie internationalen Leitlinien aufgenommen und vom G-BA mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen unabhängig von der Darreichungsform bewertet. (102, 103) So spricht sich die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO) für die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab bei nodal-positiven Patienten aus (LoE 1b, GR B, AGO +), ferner empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) ebenfalls die duale Rezeptorblockade bei HER2-positiven Patienten mit Verweis auf die Verbesserung des Endpunktes Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) im Vergleich zur alleinigen HER2-Blockade mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie. (2, 19) Auch die NCCN-Leitlinie empfiehlt die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab bei nodal-positiven Patienten (2A) unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. (67) Die European Society for Medical Oncology (ESMO) spricht eine Empfehlung (I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: B) für die duale Rezeptor-Blockade bei Hochrisiko-Patienten (N+ oder HR-) aus. (29) Das Experten-Panel der ASCO spricht sich ferner in seinen Empfehlungen von 2020 für die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Chemotherapie bei nodal-positiven Patienten in der adjuvanten Therapie aus (Evidence quality: high, Strength of recommendation: moderate). (104)

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

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 im Rahmen der Befristung erneut zu bewertende Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) bei HER2-positivem frühem Brustkrebs lautet:

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

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

- [...]
- adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“. (68)

In Abschnitt 5.1 der Fachinformation sind Patienten mit hohem Rezidivrisiko im vorgesehenen Anwendungsgebiet definiert als solche mit nodal-positiver (N+) oder Hormonrezeptor-negativer (HR-) Erkrankung.

Das Behandlungsziel bei diesen Patienten ist kurativ. Patienten mit Fernmetastasen (M1) sind nicht Teil des Anwendungsgebietes, sie werden palliativ behandelt. Diese Definition folgt der S3-Leitlinie, welche die lokoregionär begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abgrenzt. (2) Sie definiert frühen Brustkrebs über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts, welches sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante Therapie umfasst.

Entsprechend dieser Einteilung umfasst das Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. in der adjuvanten Brustkrebstherapie alle Patienten mit HER2-positivem und nicht fernmetastasiertem Brustkrebs, die für eine adjuvante Anti-HER2-Therapie in Frage kommen. Weiterhin beschränkt sich das Anwendungsgebiet auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ. Dies entspricht TNM N1-3 oder N0 mit HR-. (68)

Für das im Rahmen der Befristung erneut zu bewertende 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 April 2022 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. (105, 106)
- 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 2018 in Deutschland insgesamt 720 Neudiagnosen verzeichnet. (3) Dies entspricht knapp 1 % aller Brustkrebs-Neuerkrankungen. Daher wurden Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität männlicher Patienten im Folgenden nicht detailliert beschrieben.
- Es wird von einer HER2-Testrate von 100 % ausgegangen.
- Im epidemiologischen Modell wurde angenommen, dass alle Patienten, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, eine solche auch bekommen.
- Die Berechnungen im Modell wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten gerundeten Werte nicht immer zur Gesamtzahl auf.

Prävalenz des Brustkrebs

Die Darstellung in der folgenden Tabelle beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2017 - 2018. Einzelne Stadien wurden 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 2018 bei ca. 304.087 erkrankten Frauen (Datenbankstand: Dezember 2021). (107)

Insgesamt wurde bei Frauen von 2017 bis 2018 eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet (Tabelle 3-3; letzten verfügbaren 2 Jahre).

Tabelle 3-3: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2017 - 2018

Altersgruppen	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0 – 44	22.875	63	22.640	67
45 – 54	61.218	230	59.654	228
55 – 64	72.358	455	71.808	479
65 – 74	70.009	739	68.315	724
75 +	80.698	1.279	81.670	1.276
5-Jahres-Prävalenz	307.158	2.766	304.087	2.774

Quelle: RKI Datenbankabfrage zur Prävalenz (Datenbankstand: Dezember 2021) (107)
RKI: Robert Koch-Institut

Inzidenz des Brustkrebs

Das RKI verzeichnete ca. 69.900 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2018 (Tabelle 3-4). Die aktuell zur Verfügung stehende Prognose des RKI (letzte Inzidenzzahlen von 2018) geht für das Jahr 2022 von 66.800 Neuerkrankungen bei Frauen aus. (3)

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2018 bei Frauen bei einem Alter von 64 Jahren und bei Männern bei einem Alter von 71 Jahren (Tabelle 3-4). Bei Frauen waren die Altersgruppen zwischen 50 und 54 Jahren am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen, bei Männern die Altersgruppen zwischen 75 und 79 Jahren. (106)

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 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2018 (3)

Neuerkrankung	Frauen	Männer
Absolute Zahl	69.900	720
Mittleres Erkrankungsalter	64	71
Aktueller Trend*	-0,99 %	0,01 %
Prognose für 2022 (absolute Zahl)	66.800	770

* Durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 1999 und 2018. (105)
ICD: International Classification of Diseases

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Da für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet keine direkten Zahlen vorliegen, wurde seitens Roche ein epidemiologisches Modell entwickelt. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. in der Adjuvant um neu diagnostizierte Patienten handelt, die nach der Diagnose operiert und anschließend adjuvant therapiert werden. Da Patienten mit frühem Brustkrebs nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch auf Basis von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden.

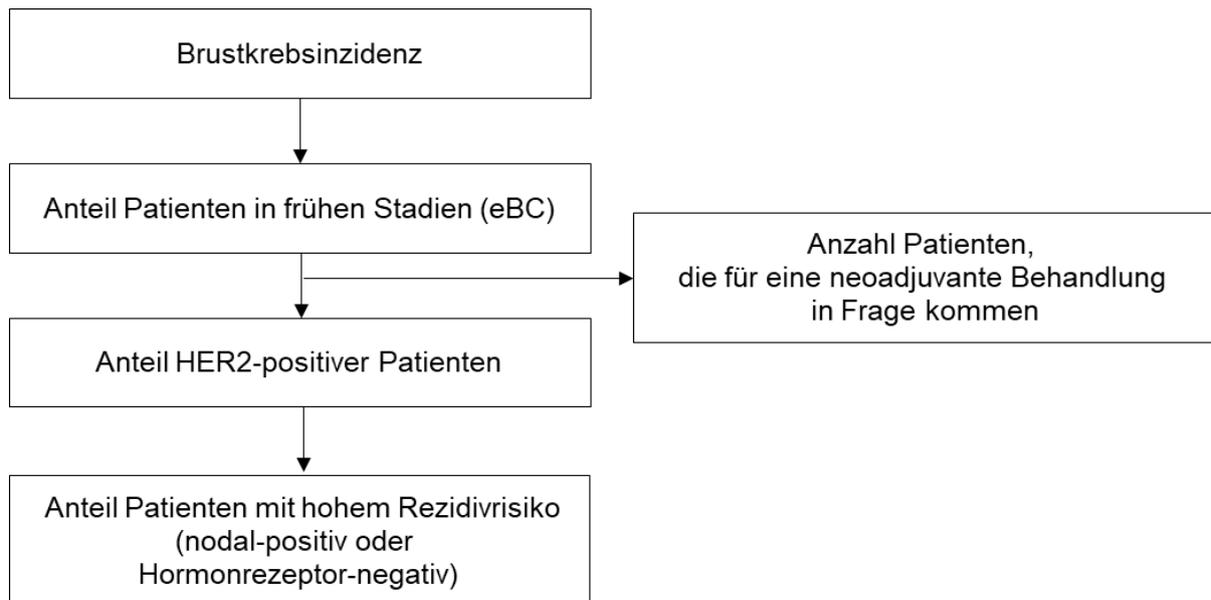
Die aktuell verfügbaren Inzidenzzahlen des RKI reichen nur bis zum Jahr 2018. Eine Prognose seitens des RKI liegt aktuell nur bis zum Jahr 2022 (letzte Inzidenzzahlen von 2018) vor (siehe Tabelle 3-4). Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. (105)

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe Abbildung 4)

Berechnung/ Prognose der Brustkrebsinzidenz

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

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 3-5).



eBC: early breast cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

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

Ad (1) Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Brustkrebs im Jahr 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt. (3) Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt. (108) Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2019 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der Bevölkerungsvorausberechnung in seinem aktuellen Bericht. (3)

Anhand der Berechnungen aus dem Modell wird für das Jahr 2022 eine Anzahl von **67.548** Neuerkrankungen bei Patienten mit Brustkrebs in Deutschland erwartet (siehe Tabelle 3-7).

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

Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt das relative Überleben für 58.994 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) detailliert nach pTNM aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich **92,5 %** der Patienten bei Diagnose in einem frühen Stadium der Erkrankung befinden. (15)

Somit werden für das Jahr 2022 **62.465 Patienten** mit frühem Brustkrebs ermittelt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten gerundeten Werte nicht immer zur Gesamtzahl auf. (105)

Ad (3) Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von den gesamten Patienten mit frühem Brustkrebs

Die Population für PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit frühem Brustkrebs umfasst für das Jahr 2022 **62.465 Patienten** (siehe Tabelle 3-7). Diese Patientenzahl beinhaltet sowohl neoadjuvant als auch adjuvant zu behandelnde Patienten. Für Patienten mit inflammatorischem Brustkrebs sowie mit weit fortgeschrittenem, primär inoperablem oder primär resektablem frühem Brustkrebs, bei denen eine Operation mit tumorfreien Resektionsgrenzen oder eine brusterhaltende Operation anstelle einer wegen der Tumorgroße angezeigten Mastektomie ermöglicht werden soll, ist eine neoadjuvante Therapie indiziert. (71)

Neoadjuvant mit PH FDC s.c. behandelte Patienten wurden bereits im G-BA-Verfahren zu PH FDC s.c. in der neoadjuvanten Indikation vom 01. Februar 2021 bewertet. (109) Im dortigen Modul 3B zur Neoadjuvanz wurde für das Jahr 2021 eine Patientenpopulation für die neoadjuvante Therapie mit PH FDC s.c. berechnet. Unter Einbeziehung der Aktualisierung der Prognose zur Brustkrebsinzidenz, der relevanten Stadienverteilung und des Jahres 2022 beträgt die Patientenpopulation, die für eine neoadjuvante Therapie mit PH FDC s.c. in Frage kommt im Jahr 2022 **25.360 Patienten** (ohne Einschränkung auf HER2). (105)

Reduziert man die Gesamtpopulation an Patienten mit frühem Brustkrebs um die Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, verbleiben **37.105 Patienten**, die für eine adjuvante Therapie in Frage kommen.

Ad (4) Anteil an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs wurde eine Analyse des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) aus dem Diagnosejahr 2020 herangezogen, welche 101.965 Datensätze umfasst. Dieser Analyse basierend auf 64.029 Patienten mit Primärerkrankung und Histologie „invasives Mammakarzinom (Primärtumor)“ und abgeschlossener operativer Therapie ist zu entnehmen, dass **13,4 %** der Patienten in einem frühen Brustkrebsstadium HER2-positiv waren. (110)

Basierend auf **37.105 Patienten** mit frühem Brustkrebs, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen, wird somit für das Jahr 2022 angenommen, dass **4.972 Patienten** HER2-positiv sind.

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

Eine Auswertung der Datenbank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) von 6.473 Patienten mit frühem Brustkrebs aus den Dokumentationsjahren 2003 bis 2017 (darunter 719 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs) zeigt, dass 64,1 % der Patienten einen positiven Nodalstatus oder einen negativen Nodalstatus mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung aufweisen. (111) Unter der Annahme, dass diese Risikofaktoren zwischen Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie gleich verteilt sind und basierend auf

4.972 geschätzten HER2-positiven Patienten, die für eine adjuvante Therapie im Jahr 2022 in Frage kommen, weisen somit **3.186 Patienten** ein hohes Rezidivrisiko auf.

Diese Patienten bilden die Zielpopulation für das im Rahmen der Befristung erneut zu bewertende Anwendungsgebiet für die adjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation von PH FDC s.c. im adjuvanten Anwendungsgebiet des HER2+ frühen Brustkrebs erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des Brustkrebs im Jahr 2022 ermittelt (67.548 Patienten). Danach wurde der Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs berechnet (62.465 Patienten). Unter Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen und bereits im neoadjuvanten Verfahren von PH FDC s.c. vom 01. Februar 2021 berücksichtigt und neu berechnet (aktualisiert) wurden, ergeben sich **37.105 Patienten**. 13,4 % der Patienten mit frühem Brustkrebs sind HER2-positiv (4.972 Patienten). 64,1 % der Patienten weisen ein hohes Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) auf. Somit ergeben sich **3.186 Patienten** für das adjuvante 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 Spannweite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

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

- Ad (2): Anteil an Patienten, die in einem frühen Stadium erst diagnostiziert werden

Wie oben beschrieben, enthält das TRM Informationen nach pTNM zu 58.994 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020. (15) Lediglich zu 4,7 % 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 unbekanntem 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. Daher sind die Daten von epidemiologischen Landeskrebsregistern nicht zur Auswertung der Stadienverteilung geeignet. (15, 112–120) Die Spanne von 90,0 - 93,3 %, welche sich aus den Berichten der ausgewählten Landeskrebsregister ergeben, sind mit dem TRM vergleichbar (unter Betrachtung der jeweils letzten verfügbaren Jahresberichte). Dies wird somit als Unter- bzw. Obergrenze für diesen Parameter verwendet. Berücksichtigt wurden das Gemeinsame Krebsregister (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. (105)

- Ad (3): Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von der Gesamtzahl an Patienten mit frühem Brustkrebs (siehe neoadjuvantes Verfahren vom 01. Februar 2021). (105, 109)

Um die Ober- und Untergrenze für die minimale bzw. maximale Patientenpopulation, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommt, zu bestimmen, wurde für die Berechnung der Ober- bzw. Untergrenze, die jeweilige Ober- bzw. Untergrenze aus dem aktualisierten Modell für die Neoadjuvanz aus dem Verfahren vom 01. Februar 2021 zur neoadjuvanten Behandlung abgezogen. (105)

- Ad (4): Anteil an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Eine weitere Auswertung des TRM zu molekularen Subtypen mit weniger Patienten (32.450 aus den Diagnosejahren 2004 - 2015) zeigt einen HER2-positiven Anteil bei Patienten mit M0 von 13,9 %. Die Jahresberichte von Landeskrebsregistern zeigen keine Auswertungen zum HER2-Status. Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit insgesamt 15.332 analysierten Patienten aus Deutschland zeigt, dass der Anteil HER2-positiver Patienten ohne Fernmetastasen in Deutschland 12,1 % beträgt. Als Untergrenze wird somit 12,1 % gewählt und als Obergrenze 13,9 %. (105, 121, 122)

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

Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit insgesamt 15.332 analysierten Patienten aus Deutschland aus den Jahren 2013 und 2014 (darunter 155 Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs) zeigt, dass 52,9 % der Patienten einen positiven Nodalstatus oder einen negativen Nodalstatus mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung aufweisen. (121) Diese Studie weist deutlich weniger Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs aus, als die Datenbank des NCT Heidelbergs und ist somit weniger belastbar. Dieser Wert wird daher als Untergrenze verwendet. Mangels alternativer belastbarer Quellen wird die Obergrenze nicht variiert.

Zur Berechnung der geschätzten Ober- und Untergrenze der Zielpopulation der PH FDC s.c. für das adjuvante Anwendungsgebiet wurden die Werte der jeweiligen Parameter wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-5 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-5: Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Anzahl an Brustkrebs-Neuerkrankungen und der Prognose			
Inzidenz/ Prognose	67.548 im Jahr 2022	keine	Sowohl die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2018). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad (2) Berechnung des Anteils der Patienten mit frühem Brustkrebs			
Frühe Brustkrebsstadien (T1, T2, T3, T4, M0 oder UICC I, II, III)	92,5 % (15)	90,0 – 93,3 % (105)	Das TRM weist hohe Patientenzahlen über einen sehr langen und auch aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.
Ad (3) Abzug der Patienten, die für eine neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, von den gesamten Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs (siehe Verfahren vom 01. Februar 2021) (105)(109)			
Anzahl Patienten	25.360 (105)	UG: 24.009 OG: 26.711 (105)	Um die Ober- und Untergrenze für die maximale bzw. minimale Patientenpopulation, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommt, zu bestimmen, wurde die jeweilige Ober- bzw. Untergrenze aus dem aktualisierten Modell für die Neoadjuvanz aus dem Verfahren vom 01. Februar 2021 zur neoadjuvanten Behandlung abgezogen.
Ad (4) Berechnung des Anteils der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs			
Anteil HER2-positiver Patienten	13,4 % (110)	12,1 – 13,9 % (121, 122)	Der Bericht des IQTIG weist hohe Patientenzahlen über einen sehr aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus einer weiteren Auswertung des TRM mit weniger Patienten und einer Biomarker-Studie mit ebenfalls weniger Patienten wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.
Ad (5) Berechnung des Anteils der Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)			
Anzahl mit hohem Rezidivrisiko	64,1 % (111)	UG: 52,9 % (121) OG: keine	Die Auswertung des NCT Heidelberg-Datenbank wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Die Biomarker-Studie mit weniger Patienten wird genutzt, um eine Untergrenze zu bilden. Die Obergrenze wird nicht variiert.
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; NCT: Nationalen Centruns für Tumorerkrankungen Heidelberg; OG: Obergrenze; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; UG: Untergrenze			

Tabelle 3-6: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die adjuvante Behandlung

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2022
Obergrenze	3.478
Punktschätzer (plausibelster Wert)	3.186
Untergrenze	2.173

Damit ergibt sich für die Population der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die im Jahr 2022 für eine adjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, einen plausibelsten Wert von **3.186** Patienten mit einer geschätzten Ober- bzw. Untergrenze von 3.478 bzw. 2.173 Patienten in Deutschland (siehe Tabelle 3-5).

Fazit

Die Gesamtpopulation der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die im Jahr 2022 für eine adjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, beträgt **3.186** Patienten. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz jedoch eine leichte Überschätzung dar, da im epidemiologischen Modell angenommen wird, dass alle Patienten, für die eine adjuvante Therapie indiziert ist, eine solche auch bekommen. 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. (105)

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2022 – 2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ¹	83.587	83.651	83.682	83.676	83.635	83.586
Brustkrebsinzidenz (ICD-10 C50) ²	67.548	66.696	65.902	65.126	64.417	63.869
Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium ³	62.465	61.677	60.943	60.225	59.570	59.062
Patienten mit frühem Brustkrebs, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen ⁴	37.105	36.636	36.201	35.774	35.385	35.084
Davon HER2-positive Patienten ⁵	4.972	4.909	4.851	4.794	4.742	4.701
Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen ⁶	3.186	3.146	3.108	3.072	3.038	3.012

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die für eine adjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. und Chemotherapie in Frage kommen ⁷	3.186 (2.173 – 3.478)	3.146 (2.145 – 3.434)	3.108 (2.120 – 3.393)	3.072 (2.095 – 3.353)	3.038 (2.072 – 3.317)	3.012 (2.055 – 3.288)
<p>¹ 14. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 02 (G2L2W2)), Summe aller Altersgruppen (123)</p> <p>² Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Brustkrebs im Jahr 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt. (3) Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt. (108) Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2019 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der Bevölkerungsvorausberechnung in seinem aktuellen Bericht. (3)</p> <p>³ Laut TRM beträgt der Anteil der Neuerkrankungen in frühen Brustkrebsstadien 92,5 %. (15)</p> <p>⁴ Basierend auf der Aktualisierung der Zahlen aus dem Dossier zur neoadjuvanten Behandlung mit PH FDC s.c. von 2021. Es wurden jeweils die Inzidenzprognose, das Jahr und die Quellen zu Stadienangaben mittels der hier verwendeten Quellen aktualisiert. (105, 109)</p> <p>⁵ Für primären Brustkrebs bzw. Brustkrebs in den relevanten Stadien wird ein Anteil von 13,4 % HER2-positiver Patienten angenommen. (110)</p> <p>⁶ Laut einer Auswertung der Datenbank des NCT beträgt der Anteil Patienten mit einem positivem Nodalstatus oder einem negativen Nodalstatus mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung 64,1 %. (111)</p> <p>⁷ Zielpopulation: An dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/ Obergrenze in Klammern.</p> <p>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. (105)</p> <p>BRD: Bundesrepublik Deutschland; DDR: Deutsche Demokratische Republik; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; ICD: International Classification of Disease; NCT: Nationalen Centruns für Tumorerkrankungen Heidelberg; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München</p>						

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. 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 adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) mit PH FDC s.c. über die nächsten Jahre in Frage kommt wie folgt schätzen (Tabelle 3-8):

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die Jahre 2022 – 2027 für das zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet

2022	2023	2024	2025	2026	2027
3.186 (2.173 – 3.478)	3.146 (2.145 – 3.434)	3.108 (2.120 – 3.393)	3.072 (2.095 – 3.353)	3.038 (2.072 – 3.317)	3.012 (2.055 – 3.288)
<p>Angegeben sind der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/ Obergrenze (in Klammern) der Zielpopulation. Quelle: Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist in beigefügter Excel-Tabelle als Quelle hinterlegt (105) und in Tabelle 3-7 dargestellt. PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 Chemotherapie	3.186 (2.173 – 3.478)	2.807 (1.914 – 3.064)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2021 durch den durchschnittlichen Bevölkerungsstand von 2021 geteilt.

Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,1 % (73.294.342/ 83.196.087), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2021 angenommen wird. (105, 124, 125) Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2022 ergibt die Anzahl der GK-Versicherten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 gezeigt.

Der plausibelste Wert an GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für das vorliegende adjuvante Anwendungsgebiet in Frage kommen, beträgt somit 2.807 Patienten (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im vorliegenden adjuvanten Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2022

	Anzahl Patienten	
A	Brustkrebs-Neuerkrankungen	67.548
B	Davon Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium (92,5 % aus A)	62.465
C	Abzug Anteil aus Neoadjuvanz: B-25.360 Patienten	37.105
D	Davon HER2-positive Patienten (13,4 % aus C)	4.972
E	Davon Patienten mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): D*64,1 %	3.186
F	Davon GKV-Patienten: E*88,1 %	2.807
	Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ), die für eine adjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. und Chemotherapie in Frage kommen	2.807
* 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 3-9		
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 kommt bei der Behandlung dieser Patienten lediglich zu einer Umverteilung von Patienten von der intravenösen Darreichungsform auf die subkutane Darreichungsform.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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 Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlich*	2.807 (1.914 – 3.064)
* Das Ausmaß des Zusatznutzens bezieht sich auf den Vergleich von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche mit Trastuzumab Roche jeweils in Kombination mit Standardchemotherapie. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 als Zielpopulation 2.807 erwachsene GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)“ in Frage kommen, ermittelt.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne von 1.914 – 3.064 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 [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 aktuellen Zahlen zur Modellerstellung (bis 2018) bei gleicher Qualität.

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

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2020 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2021 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2022 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung verwendet (Variante 2 G2-L2-W2). (105)

Angaben zum Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs und zum Anteil derer mit HER2-positivem Brustkrebs wurden sowohl aus Publikationen als auch den epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland und dem Tumorregister München entnommen. (15, 105, 110, 121, 122)

Patientenzahlen zur neoadjuvanten Behandlung mit PH FDC s.c. wurden basierend auf dem eingereichten Dossier vom 01. Februar 2021 aktualisiert. (109)

Der Anteil der Patienten mit hohem Rezidivrisiko wurde einer Datenbank des NCT Heidelberg und einer von Roche durchgeführten Biomarker-Studie entnommen. (111, 121)

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 bis 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Berechnungsschritten wurde die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)“ abgeleitet. (105)

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen. (124)

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 Therapie: Elsevier, Urban & Fischer. 2006.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.4, Juni 2021 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].

3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe: Stand: 2021. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 09.06.2022].
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 2020 (C50 Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]), Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung: Datenbankstand: 04.11.2021. 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_new_s=N&p_janein=J [aufgerufen am: 18.01.2022].
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. 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 Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Zuckschwerdt Verlag 2009, 2009.
9. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol* (Dordr.); 34(2):71–88, 2011.
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. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival: Stand: 14.04.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [aufgerufen am: 21.07.2022].
16. 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.
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: 09.06.2022].
18. 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.
19. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1: Stand: 13.04.2022. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdat.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*; 352(9132):930–42, 1998.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*; 365(9472):1687–717, 2005. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66544-0.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R., Pan HC et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*; 379(9814):432–44, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
23. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med*; 353(16):1652–4, 2005. doi: 10.1056/NEJMp058197.
24. Nanda R. "Targeting" Triple-Negative Breast Cancer: The Lessons Learned From BRCA1-Associated Breast Cancers. *Seminars in oncology*; 38(2):254–62, 2011.
25. 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.

26. Sørli 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.
27. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*; 22(8):1736–47, 2011.
28. Sørli 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.
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
30. 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.
31. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*; 30(10):1541–57, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz235.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: Revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer*; 9(7):463–75, 2009. doi: 10.1038/nrc2656.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2(2):127–37, 2001. doi: 10.1038/35052073.
42. 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.
43. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet (London, England)*; 375(9712):377–84, 2010.
44. 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.
45. 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.
46. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet (London, England)*; 15(6):640–7, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
47. 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.
48. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*; 17(6):791–800, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

49. 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.
50. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Azambuja E de, Procter M, Suter TM et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*; 382(9897):1021–8, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
51. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E de et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*; 389(10075):1195–205, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
52. 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.
53. 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.
54. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *JCO*; 32(33):3744–52, 2014. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
55. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. *JCO*; 27(34):5685–92, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4577.
56. 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.
57. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Quelle: CrossRef. General Session Abstracts: American Association for Cancer Research; 2016. S5-04-S5-04.
58. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncologist*; 13(6):620–30, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0001.

59. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*; 34(6):539–57, 2008. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.013.
60. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J, Means RE. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*; 6(6):e21030, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0021030.
61. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 353(16):1673, 2012. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
62. O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, Spielmann M, Perez EA, Joensuu H et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *JCO*; 33(24):2600–8, 2015. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8620.
63. von Minckwitz G., Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 380(7):617–28, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
64. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 17(3):367–77, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
65. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 18(12):1688–700, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
66. 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.
67. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 4.2022 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Breast Cancer V.4.2022. © 2022 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: 06.2022. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 08.08.2022].

68. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235> [aufgerufen am: 21.07.2022].
69. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535> [aufgerufen am: 21.07.2022].
70. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 21.07.2022].
71. 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 18. März 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2021 B1), in Kraft getreten am 1. Oktober 2021: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf [aufgerufen am: 22.07.2022].
72. IQTIG, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsreport 2020: Stand: 11.02.2021. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/IQTIG_Qualitaetsreport-2020_2021-02-11.pdf [aufgerufen am: 21.07.2022].
73. 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.
74. 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.
75. Chen JQ, Russo J. ER α -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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F et al. High Risk of Recurrence for Patients With Breast Cancer Who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. *JCO*; 27(34):5700–6, 2009. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
 85. Rodrigues MJ, Peron J, Frénel J-S, Vano Y-A, Wassermann J, Debled M et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: A multicenter retrospective series. *Annals of Oncology*; 24(4):916–24, 2013. doi: 10.1093/annonc/mds536.
 86. van Ramshorst MS, van der Heiden-van der Loo M, Dackus GMHE, Linn SC, Sonke GS. The effect of trastuzumab-based chemotherapy in small node-negative HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*; 158(2):361–71, 2016. doi: 10.1007/s10549-016-3878-9.
 87. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gheri D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 352(8):2302, 2007. doi: 10.1002/14651858.CD004421.pub2.
 88. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 77(10):1079–87, 2017. doi: 10.1055/s-0043-119542.
 89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*; 386(10001):1341–52, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
 90. Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: Lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*; 9(14):5078–84, 2003.
 91. Roche. Final CSR BCIRG 006 - 10 Year analysis. Roche data on file. 2015.
 92. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882> [aufgerufen am: 20.06.2022].

93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. von Minckwitz G., Procter M, de Azambuja E., Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 377(2):122–31, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
101. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E de, Clark E, Ewer MS et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*; 39(13):1448–57, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.01204.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 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: 18.07.2022].

103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4928/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_BAnz.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
104. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*; 39(6):685–93, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.02510.
105. Roche Pharma AG. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell PH FDC s.c. in der Adjuvanz: Stand: 2022.
106. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 06.04.2022].
107. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 06.04.2022].
108. 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.
109. Roche Pharma AG. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3B: Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: Stand: 14.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4409/2021-01-14_Modul3B_PH%20FDC%20s.c.pdf [aufgerufen am: 13.04.2022].
110. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 - Mammachirurgie - Qualitätsindikatoren und Kennzahlen: Stand: 10.08.2021. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/18n1mamma/QSKH_18n1-MAMMA_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf [aufgerufen am: 13.04.2022].
111. Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Datenbank des NCT Heidelberg - Abschlussbericht zu Projekt High RiskHER2 eBC HD. 2017.
112. 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: Stand: 01.2015. URL:

- <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/> [aufgerufen am: 07.04.2022].
113. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebs Epidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz, Mortalität Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. Band 12: Stand: 2021. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht> [aufgerufen am: 07.04.2022].
114. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016 des Bremer Krebsregisters: Stand 21.04.2017. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/datenauswertung/berichte.html> [aufgerufen am: 07.04.2022].
115. 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: 07.04.2022].
116. 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: 07.04.2022].
117. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016: Stand: 2020. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf [aufgerufen am: 07.04.2022].
118. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2018: Stand: 08.2021. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/veroeffentlichungen/berichte/> [aufgerufen am: 07.04.2022].
119. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21: Stand: 11.2020. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf [aufgerufen am: 07.04.2022].
120. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, klinisches Krebsregister Niedersachsen und klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018: Stand: 12.2020. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/index.php/de-de/veroeffentlichungen/jahresberichte> [aufgerufen am: 07.04.2022].
121. 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.
122. 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: 07.04.2022].
123. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2018). URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg
ebnis&levelid=1648554604429&acceptscookies=false#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Erg%20ergebnis&levelid=1648554604429&acceptscookies=false#abreadcrumb) [aufgerufen am: 21.07.2022].
124. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13): Stand: 31. März 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf [aufgerufen am: 21.07.2022].
125. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2021: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&lev
elid=1658394182913&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswa
hlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-
0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1658394182913&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb) [aufgerufen am: 21.07.2022].

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 3-23 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 3-9 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinfor- mation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor- negativ) in adjuvanter Behandlung			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung	In Zyklen	18	1	
Docetaxel	In Zyklen	3-4	1	
5-Fluorouracil (F)	In Zyklen	3-4	1	
Doxorubicin (A)	In Zyklen	3-4	1	
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	1	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung	In Zyklen	18	1	
Paclitaxel (q1w)	In Zyklen	12	1	
5-Fluorouracil (F)	In Zyklen	3-4	1	
Epirubicin (E)	In Zyklen	3-4	1	
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3-4	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*			
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	6	1
Carboplatin		In Zyklen	6	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*			
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	6	1
Carboplatin		In Zyklen	6	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	3-4	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4	1
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*			
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18	1
Docetaxel		In Zyklen	6	1
Carboplatin		In Zyklen	6	1
<p>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.</p> <p>Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen.</p> <p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung</p> <p>¹ Begründung zur ZVT:</p> <p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper von Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) indiziert. (1)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-12 für PH FDC s.c. entsprechen den Empfehlungen in der Fachinformation. (1) Gemäß der Fachinformation ist PH FDC s.c. über die Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium indiziert. Die Behandlung sollte eine Taxan-basierte Standardchemotherapie beinhalten, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst. PH FDC s.c. ist an Tag eins des ersten Taxan-haltigen Zyklus zu starten und sollte auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird. (1)

In der Fachinformation von PH FDC s.c. wird kein bestimmtes Chemotherapieregime spezifiziert. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation werden die in der zulassungsrelevanten Studie APHINITY angewandten und dem aktuellen Therapiestandard entsprechenden Chemotherapieregime beschrieben. (1) Die in Tabelle 3-12 berücksichtigten Chemotherapieregime decken sich mit den in relevanten Leitlinien für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs empfohlenen Schemata und Dosierungen. Aus diesem Grund werden für die Kostenberechnung im zu bewertenden Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. die Kosten dieser Therapieschemata berücksichtigt.

Eine Taxan-basierte Chemotherapie ist heute Therapiestandard für die Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs. So umfassen die Empfehlungen der Leitlinien für die Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs Taxan-haltige Chemotherapieregime in Form von Anthrazyklin-Taxan-Sequenzen oder eine Kombination von Taxan mit Carboplatin. (2–5)

PH FDC s.c. wird gemäß Fachinformation für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) verabreicht. (1) Daraus ergibt sich eine jährliche Gesamtbehandlungsdauer für PH FDC s.c. von insgesamt 18 Zyklen.

Anthrazyklin-haltige Chemotherapieregime werden sequentiell verabreicht, wie auch bei der Studie APHINITY angewandt. Die Taxan-Therapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab Roche (unabhängig von der Darreichungsform) wird nach vollständiger Gabe der Anthrazyklin-Therapie begonnen. Pertuzumab Roche und Trastuzumab werden dann über die Taxan-Therapie hinaus für insgesamt ein Jahr verabreicht, weshalb die Berechnung der Jahrestherapiekosten ab Beginn der Taxan-Therapie erfolgt. (6)

Das Anthrazyklin-freie Chemotherapieregime sieht eine Gabe von Carboplatin und Docetaxel über sechs Zyklen in Kombination mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab vor. Die Therapie

mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab wird über die Chemotherapie hinaus für insgesamt bis zu einem Jahr verabreicht. (6)

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet des adjuvanten HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) ist ein Therapieschema bestehend aus Trastuzumab, einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin). (7) Trastuzumab ist als intravenöse und subkutane Darreichungsform zugelassen. Für die subkutane und intravenöse Darreichungsform wird eine dreiwöchentliche Anwendung empfohlen, für die intravenöse Darreichungsform ist zusätzlich eine wöchentliche Anwendung möglich. (8, 9) Analog zum zu bewertenden Arzneimittel werden die maximal anfallenden Kosten einer Therapie mit Trastuzumab über 52 Wochen (18 Zyklen q3w) dargestellt.

Für die begleitende adjuvante Chemotherapie werden keine weiteren Angaben zur Therapiedauer gemacht, es wird auf den Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. In Abschnitt 5.1 werden die Zulassungsstudien von Trastuzumab in der Adjuvanz beschrieben, in denen die gebräuchlichen Therapieschemata aus Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel bzw. Docetaxel sowie die Therapie mit Docetaxel und Carboplatin aufgeführt sind. Für die Anwendung und Dauer der FEC- und FAC-Schemata sind in der Trastuzumab Fachinformation keine Angaben spezifiziert. Entsprechend werden aus Gründen der Vergleichbarkeit die gleichen Schemata zugrunde gelegt, welche im Vergleichsarm der Studie APHINITY zum Einsatz kommen und dem aktuellen Therapiestandard entsprechen. (2, 6)

Die Darstellung der Kosten beinhaltet eine Kombination mit einer Anthrazyklin-haltigen oder Anthrazyklin-freien Chemotherapie gemäß der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. (10)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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 ^a (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal- positiv oder Hormon- rezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung		
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18
Docetaxel		In Zyklen	3-4
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*		
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18
Docetaxel		In Zyklen	3-4
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*		
PH FDC s.c. Injektionslösung		In Zyklen	18
Paclitaxel (q1w)		In Zyklen	12
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluorouracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	18 12 3-4 3-4 3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	18 3-4 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	18 3-4 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 4 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Carboplatin	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 6 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluorouracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 3-4 3-4 3-4 3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluorouracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 3-4 3-4 3-4 3-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluorouracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 3-4 3-4 3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluorouracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 3-4 3-4 3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 3-4 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 3-4 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 4 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*		
Trastuzumab s.c.		In Zyklen	18
Docetaxel		In Zyklen	6
Carboplatin		In Zyklen	6
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*		
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18
Docetaxel		In Zyklen	3-4
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Epirubicin (E)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*		
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18
Docetaxel		In Zyklen	3-4
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3-4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3-4
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluorouracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 3-4 3-4 3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluorouracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 3-4 3-4 3-4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 3-4 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 3-4 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 4 4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	 In Zyklen In Zyklen In Zyklen In Zyklen	 18 12 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin- haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*		
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18
Paclitaxel (q3w)		In Zyklen	4
Doxorubicin (A)		In Zyklen	4
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*		
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		In Zyklen	18
Docetaxel		In Zyklen	6
Carboplatin		In Zyklen	6
<p>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.</p> <p>^a Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen.</p> <p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung</p> <p>¹ Begründung zur ZVT:</p> <p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema Trastuzumab, ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper von Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Anzahl der Behandlungstage wurde auf der Basis der jeweiligen Fachinformation sowie nach den Angaben in verschiedenen Leitlinien (S3-Leitlinie, Empfehlungen der AGO und

Leitlinien der NCCN) ermittelt. (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11–17) Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Behandlungszyklus. Folglich entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungszyklen (siehe Tabelle 3-13).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Jahresverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a	
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen		
Zu bewertendes Arzneimittel						
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab	
PH FDC s.c. Injektionslösung						
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg	
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg	
Epirubicin (E)		3-4			160-220 mg	480-880 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4			900-1.100 mg	2.700-4.400 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Doxorubicin (A)		3-4		100 mg	300-400 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Epirubicin (E)		3-4		160-220 mg	480-880 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000- 2.500 mg	3.000-10.000 mg
Doxorubicin (A)		3-4		100 mg	300-400 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900- 1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900- 1.100 mg	3.600-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500- 680 mg
Epirubicin (E)		4		160-220 mg	640-880 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900- 1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900- 1.100 mg	3.600-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
Epirubicin (E)		4		160-220 mg	640-880 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900- 1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Paclitaxel (q3w)		4		330-400 mg	1.320-1.600 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900- 1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		18	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	11.400 mg Pertuzumab/ 10.800 mg Trastuzumab
Docetaxel		6		140 mg	840 mg
Carboplatin		6		650 mg	3.900 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500 - 680 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Epirubicin (E)		3-4		160-220 mg	480-880 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500 - 680 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Doxorubicin (A)		3-4		100 mg	300-400 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Epirubicin (E)		3-4		160-220 mg	480-880 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Doxorubicin (A)		3-4		100 mg	300-400 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500 - 680 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500 - 680 mg
Epirubicin (E)		4		160-220 mg	640-880 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
Epirubicin (E)		4		160-220 mg	640-880 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Paclitaxel (q3w)		4		330-400 mg	1.320-1.600 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*				
Trastuzumab s.c.		18		600 mg	10.800 mg
Docetaxel		6		140 mg	840 mg
Carboplatin		6		700 mg	4.200 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Epirubicin (E)		3-4		160-220 mg	480-880 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Doxorubicin (A)		3-4		100 mg	300-400 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Epirubicin (E)		3-4		160-220 mg	480-880 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
5-Fluorouracil (F)		3-4		1.000-2.500 mg	3.000-10.000 mg
Doxorubicin (A)		3-4		100 mg	300-400 mg
Cyclophosphamid (C)		3-4		900-1.100 mg	2.700-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Docetaxel		3-4	140 mg	180 mg	500-680 mg
Epirubicin (E)		4		160-220 mg	640-880 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Paclitaxel (q1w)		12		150 mg	1.800 mg
Epirubicin (E)		4		160-220 mg	640-880 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Paclitaxel (q3w)		4		330-400 mg	1.320-1.600 mg
Doxorubicin (A)		4		110 mg	440 mg
Cyclophosphamid (C)		4		900-1.100 mg	3.600-4.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		18	570 mg	420 mg	7.710 mg
Docetaxel		6		140 mg	840 mg
Carboplatin		6		700 mg	4.200 mg

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.

^a Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen.

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

* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung

¹ Begründung zur ZVT:

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanter Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

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

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Berechnungen der Angaben des Durchschnittspatienten

Der Jahresdurchschnittsverbrauch hängt von der Anzahl der verabreichten Zyklen bzw. der Therapiedauer, der Definition des ‚Durchschnittspatienten‘ und der damit einhergehenden verbrauchten Menge in mg (ggf. in Abhängigkeit von Körpergewicht [kg] bzw. Körperoberfläche [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. (18) 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.

Die Körperoberfläche (KOF [m²]) wird mit der Formel von Dubois & Dubois: (19)

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

KOF = 1,76 m² (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 15 ml (1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab) und in einer 10 ml (600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab) Durchstechflasche erhältlich. Dies entspricht einer 15 ml Durchstechflasche für den ersten Zyklus und jeweils einer 10 ml Durchstechflasche für die 17 Folgezyklen. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 11.400 mg Pertuzumab/10.800 mg Trastuzumab (17 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, 13) 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. (1) Auch gemäß des APHINITY Studienprotokolls konnte die Dosis von Docetaxel von 75 mg/m² auf 100 mg/m² gesteigert werden, wenn die Initialdosis gut vertragen wurde. (6) Aufgrund der Häufigkeit dieser Dosissteigerung in der APHINITY Studie wird nachfolgend für alle Carboplatin-freien Schemata von einer Steigerung nach der ersten Dosis ausgegangen. Wird ein carboplatinbasiertes Schema angewendet, beträgt die Dosis von Docetaxel durchgängig 75 mg/m². (1)

Für den Jahresdurchschnittsverbrauch in Kombination mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie:

- Eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF und zwei bis drei Erhaltungsgaben von 100 mg/m² KOF. (1, 6) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 132 mg für die Initialdosis und 176 mg pro Folgezyklus. Docetaxel ist in einer 20 mg, 80 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 für die Initialdosis und 180 mg pro Folgezyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 500 mg bis 680 mg (eine Packung à 140 mg plus vier Packungen à 80 mg plus zwei Packungen à 20 mg bis eine Packung à 140 mg plus sechs Packungen à 80 mg plus drei Packungen à 20 mg).

Für den Jahresdurchschnittsverbrauch im Falle einer Anthrazyklin-freien Chemotherapie:

- Eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF und fünf Erhaltungsgaben von ebenfalls 75 mg/m² KOF. (1, 6) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 132 mg pro Zyklus. Docetaxel ist in einer 20 mg, 80 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 pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 840 mg (sechs Packungen à 140 mg).

FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)

Laut Fachinformation der PH FDC s.c. und dem Therapieschema der APHINITY-Studie werden 5-Fluorouracil (500 - 600 mg/m²), Epirubicin (90 - 120 mg/m²) und Cyclophosphamid (500 - 600 mg/m²) für drei bis vier Zyklen alle drei Wochen verabreicht. (1, 6) Bei einem Durchschnittspatienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 880 mg bis 1.056 mg 5-Fluorouracil pro Zyklus, 158,4 mg bis 211,2 mg Epirubicin pro Zyklus und 880 mg bis 1.056 mg Cyclophosphamid pro Zyklus. 5-Fluorouracil ist in einer 1.000 mg und einer 2.500 mg Durchstechflasche erhältlich, Epirubicin in einer 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg Durchstechflasche und Cyclophosphamid als Tabletten à 50 mg. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 1.000 mg bis 2.500 mg 5-Fluorouracil pro Zyklus, 160 mg bis 220 mg Epirubicin pro Zyklus und 900 mg bis 1.100 mg Cyclophosphamid pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.000 mg bis 10.000 mg 5-Fluorouracil (drei Packungen à 1.000 mg bis vier Packungen à 2.500 mg), 480 mg bis 880 mg Epirubicin (drei Packungen à 10 mg plus drei Packungen à 50 mg plus drei Packungen à 100 mg bis

vier Packungen à 200 mg plus vier Packungen à 20 mg) und 2.700 mg bis 4.400 mg Cyclophosphamid (eine Packung mit 100 Tabletten á 50 mg).

FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid)

Für 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid entspricht die Dosierung der des FEC-Behandlungsschemas. Doxorubicin wird gemäß Studienprotokoll in einer Dosis von 50 mg/m² KOF i.v. für drei bis vier Zyklen alle drei Wochen verabreicht. (6) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 88 mg Doxorubicin pro Zyklus. Doxorubicin ist in einer 10 mg, und 100 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 100 mg Doxorubicin pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 300 mg bis 400 mg Doxorubicin (drei Packungen à 100 mg bis vier Packungen à 100 mg).

Paclitaxel

Bei Verwendung von Paclitaxel in Kombination mit PH FDC s.c. wird eine Dosis von 80 mg/m² KOF innerhalb eines Anthrazyklin-basierten Chemotherapieschemas einmal wöchentlich über zwölf Wochen empfohlen. (1) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich für Paclitaxel somit ein Durchschnittsverbrauch von 140,8 mg Paclitaxel pro Zyklus. Paclitaxel ist in einer 30 mg, 100 mg, 150 mg und 300 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 150 mg Paclitaxel pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.800 mg (zwölf Packungen à 150 mg).

Darüber hinaus wird eine dreiwöchentliche Dosis von 175 mg/m² KOF über vier Behandlungszyklen im Anschluss an die Therapie mit AC empfohlen. (12) Gemäß der S3 Leitlinie gehört eine Dosis mit 225 mg/m² ebenfalls zum Therapiestandard bei einer Behandlung mit Paclitaxel. (2) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 308 mg bis 396 mg Paclitaxel pro Zyklus. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 330 mg bis 400 mg Paclitaxel pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.320 mg bis 1.600 mg Paclitaxel (vier Packungen à 300 mg plus vier Packungen à 30 mg bis vier Packungen à 300 mg plus vier Packungen à 100 mg).

AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid)

Innerhalb dieses Therapieschemas ist die Gabe von Doxorubicin mit 60 mg/m² KOF vorgesehen. Die Gabe von Cyclophosphamid ist wie im FAC-Schema mit 500 - 600 mg/m² KOF vorgesehen. Insgesamt werden vier Zyklen AC alle drei Wochen verabreicht. (6) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 105,6 mg Doxorubicin und 880 mg bis 1.056 mg Cyclophosphamid pro Zyklus. Doxorubicin ist in einer 10 mg und 100 mg Durchstechflasche erhältlich, Cyclophosphamid als Tabletten à 50 mg. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 110 mg Doxorubicin und 900 mg bis 1.100 mg Cyclophosphamid pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch

von 440 mg Doxorubicin (vier Packungen à 100 mg plus vier Packungen à 10 mg) und 3.600 mg bis 4.400 mg Cyclophosphamid (eine Packung mit 100 Tabletten á 50 mg) .

EC (Epirubicin, Cyclophosphamid)

Die Gaben von Epirubicin und Cyclophosphamid sind wie im FEC Schema vorgesehen (Epirubicin: 90 - 120 mg/m² KOF; Cyclophosphamid: 500 - 600 mg/m² KOF). Insgesamt werden vier Zyklen EC alle drei Wochen verabreicht. (6) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 158,4 mg bis 211,2 mg Epirubicin pro Zyklus und 880 mg bis 1.056 mg Cyclophosphamid pro Zyklus. Epirubicin ist in einer 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg Durchstechflasche erhältlich und Cyclophosphamid als Tabletten à 50 mg. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 160 mg bis 220 mg Epirubicin pro Zyklus und 900 mg bis 1.100 mg Cyclophosphamid pro Zyklus. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 640 mg bis 880 mg Epirubicin (vier Packungen à 10 mg plus vier Packungen à 50 mg plus vier Packungen à 100 mg bis vier Packungen à 200 mg plus vier Packungen à 20 mg) und 3.600 mg bis 4.400 mg Cyclophosphamid (eine Packung mit 100 Tabletten á 50 mg).

Carboplatin

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

- $\text{Dosis (mg)} = \text{angestrebter AUC-Wert (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$ (11)

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

Carboplatin wird über sechs Zyklen alle drei Wochen verabreicht. Die mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie belief sich laut klinischem Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) auf 649 mg im Pertuzumab Roche-Arm und auf 660 mg im Vergleichsarm. Carboplatin ist in einer 50 mg und in einer 600 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 650 mg Carboplatin pro Zyklus für das zu bewertende Arzneimittel. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 3.900 mg für das zu bewertende Arzneimittel (sechs Packungen à 600 mg plus sechs Packungen à 50 mg).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Trastuzumab i.v.

Trastuzumab von Pfizer (Trazimera®) wird laut Fachinformation in einer Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen verabreicht. (8, 21) Dosisanpassungen von Trastuzumab werden nicht empfohlen. 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 17 Folgezyklen.

Trastuzumab intravenös von Pfizer (Trazimera®) ist in einer 150 mg und in einer 420 mg Packung erhältlich. (21) 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 17 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 17 Folgezyklen. (21) Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.710 mg (18 Packungen à 420 mg plus eine Packung à 150 mg).

Trastuzumab s.c.

In der Fachinformation von Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) wird eine Dosierung von 600 mg unabhängig vom Körpergewicht alle drei Wochen empfohlen. (9) Es wird keine Initialdosis benötigt. Dies entspricht bei 18 Zyklen einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 10.800 mg (18 Packungen à 600 mg).

Carboplatin

Die mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der Studie APHINITY belief sich laut klinischem Studienbericht (CSR) auf 649 mg im Pertuzumab Roche-Arm und auf 660 mg im Vergleichsarm. (6) Carboplatin wird über sechs Zyklen alle drei Wochen verabreicht. Carboplatin ist in einer 50 mg und in einer 600 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 700 mg Carboplatin pro Zyklus für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.200 mg für die ZVT (sechs Packungen à 600 mg plus zwölf Packungen à 50 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
PH FDC s.c. Injektionslösung Roche Pharma AG	1200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung 7.617,51 €	7.183,99 € [1,77 € ¹ , 431,75 € ²]
PH FDC s.c. Injektionslösung Roche Pharma AG	600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung 4.895,67 €	4.617,60 € [1,77 € ¹ , 276,30 € ²]
Trastuzumab s.c. (Herceptin® s.c.) Roche Pharma AG	600mg/5ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche 2.758,50 €	2.602,48 € [1,77 € ¹ , 154,25 € ²]
Trastuzumab i.v. Biosimilar (Trazimera®) ⁵ Pfizer	420 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat 2.173,89 €	2.051,26 € [1,77 € ¹ , 120,86 € ²]
Trastuzumab i.v. Biosimilar (Trazimera®) ⁵ Pfizer	150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat 790,90 €	745,97 € [1,77 € ¹ , 43,16 € ²]
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) PUREN Pharma GmbH & Co. KG	20 mg/ml 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 112,43 €	105,86 € [1,77 € ¹ , 4,80 € ²]
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) PUREN Pharma GmbH & Co. KG	20 mg/ml 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 415,86 €	394,89 € [1,77 € ¹ , 19,20 € ²]
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) PUREN Pharma GmbH & Co. KG	20 mg/ml 140 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 719,30 €	683,93 € [1,77 € ¹ , 33,60 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) Fresenius Kabi GmbH	150 mg Infusionslösungskonzentrat 450,83 €	428,20 € [1,77 € ¹ , 20,86 € ²]
Paclitaxel (Paclitaxel Tillomed) Tillomed Pharma GmbH	30 mg Infusionslösungskonzentrat 102,13 €	96,05 € [1,77 € ¹ , 4,31 € ²]
Paclitaxel (Paclitaxel Tillomed) Tillomed Pharma GmbH	300 mg Infusionslösungskonzentrat 891,24 €	847,71 € [1,77 € ¹ , 41,76 € ²]
Paclitaxel (Paclitaxel PhaRes) Pharma Resources GmbH	100 mg Infusionslösungskonzentrat 289,43 €	274,46 € [1,77 € ¹ , 13,20 € ²]
Paclitaxel (Paclitaxel PhaRes) Pharma Resources GmbH	300 mg Infusionslösungskonzentrat 889,98 €	846,51 € [1,77 € ¹ , 41,70 € ²]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL®) HEXAL AG	2 mg/ml 10 mg Infusionslösungskonzentrat 40,28 € (Festbetrag)	36,44 € ³ [1,77 € ¹ , 2,07 € ⁴]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL®) HEXAL AG	2 mg/ml 100 mg Infusionslösungskonzentrat 285,75 € (Festbetrag)	283,98 € ³ [1,77 € ¹ , 0,00 €]
Epirubicin Riboepi® (Hikma Farmacêutica [Portugal], S.A.)	10 mg Infusionslösungskonzentrat 39,47 €	36,36 € [1,77 € ¹ , 1,34 € ²]
Epirubicin Riboepi® (Hikma Farmacêutica [Portugal], S.A.)	50 mg Infusionslösungskonzentrat 155,41 €	146,80 € [1,77 € ¹ , 6,84 € ²]
Epirubicin Riboepi® (Hikma Farmacêutica [Portugal], S.A.)	100 mg Infusionslösungskonzentrat 300,81 €	285,30 € [1,77 € ¹ , 13,74 € ²]
Epirubicin Epirubicin onkovis (onkovis GmbH)	2 mg/ml 20 mg/10 ml Injektionslösung 72,61 €	67,93 € [1,77 € ¹ , 2,91 € ²]
Epirubicin Epirubicin onkovis (onkovis GmbH)	2 mg/ml 200 mg/100 ml Injektionslösung 592,30 €	562,96 € [1,77 € ¹ , 27,57 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cyclophosphamid ENDOXAN (Baxter Deutschland GmbH)	50 mg überzogene Tabletten 49,75 €	47,98 € [1,77 € ¹ , 0,00 € ²]
Fluorouracil 5-FU medac (medac GmbH)	50 mg/ml 1.000 mg Injektionslösung 16,64 € (Festbetrag)	14,45 € ³ [1,77 € ¹ , 0,42 € ⁴]
Fluorouracil Benda-5 FU BENDALIS GmbH	50 mg/ml 2.500 mg Injektionslösung 23,56 € (Festbetrag)	20,82 € ³ [1,77 € ¹ , 0,97 € ⁴]
Carboplatin Carboplatin Kabi (Fresenius Kabi GmbH)	10 mg/ml 50 mg/5 ml Infusionslösungskonzentrat 34,62 €	31,74 € [1,77 € ¹ , 1,11 € ²]
Carboplatin Carboplatin Kabi (Fresenius Kabi GmbH)	10 mg/ml 600 mg Infusionslösungskonzentrat 300,81 €	285,30 € [1,77 € ¹ , 13,74 € ²]
<p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.07.2022 (22)</p> <p>¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)</p> <p>² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)</p> <p>³ Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Daher wird in der Berechnung der Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) und der fiktive Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen</p> <p>⁴ Herleitung des Rabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V unter Verwendung des Festbetrags nach § 35 SGB V als fiktiver Apothekenabgabepreis</p> <p>⁵ Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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: (20)

- 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: 01.07.2022) zugrunde. (22) 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.

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 3-16 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 3-16: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-halter Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Carboplatin	*	Entfällt	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F)1 Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Carboplatin	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	12
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Carboplatin	*	Entfällt	-	-

^a Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen.
Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.

* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung

¹ Begründung zur ZVT:
Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.
Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier die maximal anfallenden Kosten dargestellt.
A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich

laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (HER2-Nachweis, Herzfunktionsprüfung, mechanisierter vollständiger Blutstatus, Überwachung der Leberfunktion und praxisklinische Betreuung) werden nicht berücksichtigt.

Begleitmedikation

Gemäß Fachinformation von Docetaxel kann eine Begleitmedikation, bestehend aus einem Kortikosteroid wie z.B. Dexamethason verabreicht werden. (13) 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 Cimetidin explizit gefordert. (12) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. (22)

Dexamethason

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Dexamethason als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht. Bei vier bzw. zwölf Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von acht bzw. 24 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason. (23)

Dimetindenmaleat

Die Dosierung erfolgt entsprechend der Fachinformation des verwendeten Präparates. (24) 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 vier bzw. zwölf Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von acht bzw. 24 Ampullen je 4 mg Dimetindenmaleat.

Cimetidin

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Cimetidin als Begleitmedikation einmal täglich mit 300 mg intravenös verabreicht. Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates. (25) Bei vier bzw. zwölf Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von acht bzw. 24 Ampullen mit je 200 mg Cimetidin.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (22, 26)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation Paclitaxel	
Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten)	2,34 € x 2 pro Behandlungstag; 18,73 € pro Jahr bei 4 Zyklen 56,20 € pro Jahr bei 12 Zyklen
Dimetindenmaleat: 1 mg/10 kg KG (HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung)	3,06 € x 2 pro Behandlungstag; 24,51 € pro Jahr bei 4 Zyklen 73,54 € pro Jahr bei 12 Zyklen
Cimetidin 300 mg i.v. (H2Blocker ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung)	1,76 € x 2 pro Behandlungstag; 14,08 € pro Jahr bei 4 Zyklen 42,24 € pro Jahr bei 12 Zyklen
Quelle: Lauer-Taxe (22) Stand: 01.07.2022 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.; Intravenös; p.o.: per os	

Tabelle 3-18: 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)	118,85 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	117,08 €
Kosten je Tablette	2,34 €
Quelle: Lauer-Taxe (22) Stand: 01.07.2022 ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-19: 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)	18,86 €
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]	1,35 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	15,32 €
Kosten je Ampulle	3,06 €
Quelle: Lauer-Taxe (22) Stand: 01.07.2022	
ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-20: Cimetidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	H2Blocker ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung
Inhalt der Packung	10 x 2 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	6,71 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	19,77 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,40 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	17,60 €
Kosten je Ampulle	1,76 €
Quelle: Lauer-Taxe (22) Stand: 01.07.2022	
ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Herstellerabgabepreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

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

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-17 stellt die Lauer-Taxe dar. (22).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-21: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €

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^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-halter Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,73 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	24,51 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	14,08 €
		Summe	57,32 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Carboplatin	*	Entfällt	-

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 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹			
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,73 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	24,51 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	14,08 €
		Summe	57,32 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Trastuzumab s.c. Docetaxel Carboplatin	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC, Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC, Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Docetaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Entfällt	-

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 ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC, Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	56,20 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	73,54 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	42,24 €
		Summe	171,97 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC, Paclitaxel</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	*	Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,73 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	24,51 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg)	14,08 €
		Summe	57,32 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u> Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Carboplatin	*	Entfällt	-

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 ^a
<p>^aDarstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen.</p> <p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.</p> <p>Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro sind auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u></p> <p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier die maximal anfallenden Kosten dargestellt.</p> <p>A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-22: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel 5-Fluorouracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
<i>5-Fluorouracil (F)</i>					

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) ^a
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
<i>Epirubicin (E)</i>					

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) ^a
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				1.458 € - 1.620 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				1.458 € - 1.620 €	
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				567 € - 648 €	

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) ^a
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				567 € - 648 €	
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				1.296 €	

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) ^a
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				1.296 €	
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				648 €	

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) ^a
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Carboplatin	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
	<i>Carboplatin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
	Summe				972 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹					
Trastuzumab s.c Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				729 € - 972 €	
Trastuzumab s.c. Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				

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) ^a	
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €	
	<i>Doxorubicin (A)</i>					
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €	
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>					
	entfällt					
	Summe					729 € - 972 €
Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>					
	entfällt					
	Paclitaxel					
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €	
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>					
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €	
	<i>Epirubicin (E)</i>					
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €	
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>					
	entfällt					
	Summe					1.458 € - 1.620 €

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

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) ^a
Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				1.458 € - 1.620 €	
Trastuzumab s.c. Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				567 € - 648 €

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

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) ^a
Trastuzumab s.c. Docetaxel Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 €-324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				567 € - 648 €	
Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				1.296 €	

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) ^a
Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				1.296 €	
Trastuzumab s.c. Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe				648 €	
Trastuzumab s.c. Docetaxel Carboplatin	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
	<i>Carboplatin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Summe				972 €	

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) ^a
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe					2.007 € - 2.250 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
Summe					2.007 € - 2.250 €

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) ^a
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				2.736 € - 2.898 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>5-Fluoruracil (F)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				

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

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) ^a
	Summe				2.736 € - 2.898 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin (E) (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	3-4	243 € - 324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				

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

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) ^a
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q1w) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	12	972 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				

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) ^a
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel (q3w) Doxorubicin (A) ¹ Cyclophosphamid (C) ¹	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin (A)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Cyclophosphamid (C)</i>				
	entfällt				
	Summe				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Carboplatin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	18	1.278 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
	<i>Carboplatin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
	Summe				

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) ^a
<p>^a Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen.</p> <p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u></p> <p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt.</p> <p>A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

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.

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, 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. (26–28)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie 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 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung	PH FDC s.c. Injektionslösung	85.683,19 €		
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Epirubicin (E)		1.405,38 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		89.655,11 € - 91.708,86 €		729,00 € - 972,00 €	90.384,11 € - 92.680,86 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Doxorubicin (A)		851,94 € - 1.135,92 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		89.101,67 € - 90.321,22 €		729,00 € - 927,00 €	89.830,67 € - 91.293,22 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Epirubicin (E)		1.405,38 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		92.318,30 € - 93.476,41 €	171,97 €	1.458,00 € - 1.620,00 €	93.948,27 € - 95.268,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Doxorubicin (A)		851,94 € - 1.135,92 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		91.764,86 € - 92.063,29 €	171,97 €	1.458,00 € - 1.620,00 €	93.394,83 € - 93.855,26 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		89.488,06 € - 90.383,70 €		567,00 € - 648,00 €	90.055,06 € - 91.031,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
Epirubicin (E)		1.873,84 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		90.080,22 € - 91.625,58 €		567,00 € - 648,00 €	90.647,22 € - 92.273,58 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		92.151,25 €	171,97 €	1.296,00 €	93.619,22 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
Epirubicin (E)		1.873,84 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		92.743,41 € - 93.393,13 €	171,97 €	1.296,00 €	94.211,38 € - 94.861,10 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Paclitaxel (q3w)		3.775,04 €- 4.483,88 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		90.787,89 € - 91.496,73 € €	57,32 €	648,00 €	91.493,21 € - 92.202,05 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*				
PH FDC s.c. Injektionslösung		85.683,19 €			
Docetaxel		4.103,58 €			
Carboplatin		1.902,24 €			
Summe		91.689,01 €		972,00 €	92.661,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹					
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Epirubicin (E)		1.405,38 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		50.816,56 € - 52.870,31 €		729,00 € - 972,00 €	51.545,56 € - 53.842,31 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Doxorubicin (A)		851,94 € - 1.135,92 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		50.263,12 € - 51.482,67 €		729,00 € - 972,00 €	50.992,12 € - 52.454,67 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Epirubicin (E)		1.405,38 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		53.479,75 € - 54.637,86 €	171,97 €	1.458,00 € - 1.620,00 €	55.109,72 € - 56.429,83 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Doxorubicin (A)		851,94 € - 1.135,92 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		52.926,31 € - 53.250,22 €	171,97 €	1.458,00 € - 1.620,00 €	54.556,28 € - 55.042,19 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		50.649,51 € - 51.545,15 €		567,00 € - 648,00 €	51.216,51 € - 52.193,15 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
Epirubicin (E)		1.873,84 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		51.241,67 € - 52.787,03 €		567,00 € - 648,00 €	51.808,67 € - 53.435,03 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		53.312,70 €	171,97 €	1.296,00 €	54.780,67 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
Epirubicin (E)		1.873,84 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		53.904,86 € - 54.554,58 €	171,97 €	1.296,00 €	55.372,83 € - 56.022,55 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Paclitaxel (q3w)		3.775,04 € - 4.483,88 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		51.949,34 € - 52.658,18 €	57,32 €	648,00 €	52.654,66 € - 53.363,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*				
Trastuzumab s.c.		46.844,64 €			
Docetaxel		4.103,58 €			
Carboplatin		2.092,68 €			
Summe		53.040,90 €		972,00 €	54.012,90 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Epirubicin (E)		1.405,38 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		41.640,57 € - 43.694,32 €		2.007,00 € 2.250,00 €	43.647,57 € - 45.944,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Doxorubicin (A)		851,94 € - 1.135,92 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		41.087,13 € - 42.306,68 €		2.007,00 € - 2.250,00 €	43.094,13 € - 44.556,68 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FEC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Epirubicin (E)		1.405,38 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		44.303,76 € - 45.461,87 €	171,97 €	2.736,00 € - 2.898,00 €	47.211,73 € - 48.531,84 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: FAC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
5-Fluoruracil (F)		43,35 € - 83,28 €			
Doxorubicin (A)		851,94 € - 1.135,92 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		43.750,32 € - 44.074,23 €	171,97 €	2.736,00 € - 2.898,00 €	46.658,29 € - 47.144,20 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		41.473,52 € - 42.369,16 €		1.845,00 € - 1.926,00 €	43.318,52 € - 44.295,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Docetaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Docetaxel		2.475,21 € - 3.370,85 €			
Epirubicin (E)		1.873,84 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		42.065,68 € - 43.611,04 €		1.845,00 € - 1.926,00 €	43.910,68 € - 45.537,04 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		44.136,71 €	171,97 €	2.574,00 €	46.882,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: EC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Paclitaxel (q1w)		5.138,40 €			
Epirubicin (E)		1.873,84 € - 2.523,56 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		44.728,87 € - 45.378,59 €	171,97 €	2.574,00 €	47.474,84 € - 48.124,56 €
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie: AC und Paclitaxel</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Paclitaxel (q3w)		3.775,04 €- 4.483,88 €			
Doxorubicin (A)		1.281,68 €			
Cyclophosphamid (C)		47,98 €			
Summe		42.773,35 € - 43.482,19 €	57,32 €	1.926,00 €	44.756,67 € - 45.465,51 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
<u>Therapieschema mit Anthrazyklin-freier Chemotherapie: Docetaxel plus Carboplatin (TC)</u>	*				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²		37.668,65 €			
Docetaxel		4.103,58 €			
Carboplatin		2.092,68 €			
Summe		43.864,91 €		2.250,00 €	46.114,91 €
<p>^a Darstellung der Therapiedauer über ein Kalenderjahr inklusive einer Vortherapie mit dem FEC-/ FAC-Schema über drei bis vier Zyklen oder dem AC-/ EC-Schema über vier Zyklen. Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus. Ausnahme ist hier die Therapie mit Paclitaxel, welche auch wöchentlich (q1w) verabreicht werden kann.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) in adjuvanter Behandlung</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u> Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Therapie von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; T: Taxan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle zur Berechnung: (29)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an

Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Im Abschnitt 3.2.4 wird die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022 mit 1.914 bis 3.064 Patienten abgeleitet. 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. (30) Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit PH FDC s.c. überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. (31)

Mit der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) steht neben der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab die gleich wirksame Therapie in einer alternativen Darreichungsform für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) 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. Es werden damit 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. ist, wie die intravenös verabreichten Antikörper Pertuzumab Roche und Trastuzumab, nur in Kombination mit einer Standardchemotherapie zugelassen. Standardmäßige Chemotherapien als Kombinationspartner sind Anthrazyklin-haltige Chemotherapien wie FEC/FAC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid/ 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid), EC/AC (Epirubicin, Cyclophosphamid/ Anthrazyklin, Cyclophosphamid) mit Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) oder Anthrazyklin-freie Schemata mit Taxan und Carboplatin. Daher sind Überempfindlichkeiten gegen alle genannten Wirkstoffe oder einer der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel bei der adjuvanten Anwendung der PH FDC s.c. zu berücksichtigen. Weiterhin liegen für die genannten Chemotherapien spezifische Kontraindikationen vor, wie schwere Veränderungen des Blutbildes, schwere Funktionsstörungen von Leber oder Niere, schwere Knochenmarksdepressionen oder vorherige oder bestehende kardiale Erkrankungen. (11–17) Diese Faktoren schränken die tatsächliche 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 angegeben. 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) bzw. auf der Homepage des jeweiligen Herstellers zu finden ist. (1, 8, 9, 11, 12, 14–17)

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 (18, 19)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.07.2022). (22). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wird der in der Lauer-Taxe vom 01.07.2022 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). (22)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.), Trastuzumab i.v. und s.c. und Docetaxel bzw. Paclitaxel sowie FEC oder EC bzw. FAC oder AC und Carboplatin durchsucht. (1, 8, 9, 11–13, 15–17) 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 klinischen Studienbericht (CSR) der Studie APHINITY Annahmen zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung getroffen, um den klinischen Alltag so valide wie möglich darzustellen. (6) Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand für die Berechnung: 01.07.2022) berechnet. (22)

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, 8, 9) Angaben zu Kontraindikationen gegen Docetaxel und Paclitaxel, FEC/FAC und EC/AC sowie Carboplatin wurden jeweils aus einer Fachinformation stellvertretend für alle Arzneimittel mit diesem Wirkstoff entnommen. (11–16) 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 (31)

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: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235> [aufgerufen am: 21.07.2022].
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.4, Juni 2021 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
3. 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: 09.06.2022].
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 4.2022 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.4.2022. © 2022 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: 06.2022. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 08.08.2022].
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1: Stand: 13.04.2022. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
6. F. Hoffmann- La Roche. Primary Clinical Study Report – BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939g - A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. July 2017; 2017.
7. 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.
8. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 21.07.2022].

9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882> [aufgerufen am: 20.06.2022].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-035 / 2020-B-036 Pertuzumab/Trastuzumab zur Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs: Stand: 04.06.2020; 2020.
11. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 12.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006830> [aufgerufen am: 04.08.2022].
12. onkavis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkavis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 01.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956> [aufgerufen am: 09.06.2022].
13. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118> [aufgerufen am: 09.06.2022].
14. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan: Stand: 03.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728> [aufgerufen am: 09.06.2022].
15. onkavis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkavis 2 mg/ml Injektionslösung: Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613> [aufgerufen am: 09.06.2022].
16. 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: 09.06.2022].
17. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofluor®: Stand: 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003520> [aufgerufen am: 27.01.2022].
18. 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: 04.08.2022].
19. 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.
20. 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 8 des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist: Stand: 24.6.2022. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html [aufgerufen am: 04.08.2022].
21. 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].

22. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-Taxe: Stand: 01.07.2022.
23. 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].
24. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml: Stand: 02.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 26.03.2020].
25. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung: Stand: 12.2013. URL: <https://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 22.07.2013].
26. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [aufgerufen am: 24.06.2022].
27. GKV-Spitzenverband. 24. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009: Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_24._Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf [aufgerufen am: 24.06.2022].
28. 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: 24.06.2022].
29. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Adjuvanz; 2022.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2, in Kraft getreten am 25. Juni 2022 [aufgerufen am: 22.07.2022].
31. MMF-Marktforschung GmbH. MMF Therapiemonitor Mammakarzinom 2022; 2022.

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 $\geq 2,0$; der mit einem validierten Test ermittelt wurde.

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

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind Tabelle 3-24 zu entnehmen.

Tabelle 3-24: 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

Brustkrebs im Frühstadium

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

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 einer 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.

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

Wechsel der Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab zu Phesgo

- Bei Patienten, die intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab erhalten und deren letzte Verabreichung weniger als 6 Wochen zurückliegt, ist Phesgo als Erhaltungsdosis von 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab anzuwenden. Die nachfolgenden Verabreichungen sind im Abstand von 3 Wochen anzuwenden.
- Bei Patienten, die intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab erhalten und deren letzte Verabreichung 6 Wochen oder länger zurückliegt, ist Phesgo als Initialdosis von 1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab alle 3 Wochen für nachfolgende Verabreichungen anzuwenden.

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 Brustkrebs im Frühstadium

Die Patienten sollen vor Behandlung eine LVEF von $\geq 55\%$ aufweisen ($\geq 50\%$ nach Beendigung der Anthrazyklin-Komponente der Chemotherapie, wenn zutreffend).

Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen bei Rückgang der LVEF auf weniger als 50% verbunden mit einem Absinken von $\geq 10\%$ -Punkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Phesgo kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf $\geq 50\%$ gestiegen ist oder eine Differenz von $< 10\%$ -Punkten unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn vorliegt.

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/m²). 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 (IRRs)

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/m² 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 Spritze 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 Volumen Anpassung 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 3-25 dargestellt. (3)

Tabelle 3-25: Zusammenfassung des RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine</p> <p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: <i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Oligohydramnien	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Global Enhanced Pharmacovigilance Pregnancy Program Fragebogen zu mit der Schwangerschaft assoziierten unerwünschten Ereignissen</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:</p> <p>Im Abschnitt 4.6 der Fachinformation „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ werden Empfehlungen zum Risikomanagement bereitgestellt.</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:</p> <p>Keine</p> <p>Rechtsstatus:</p> <p>Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten:</p> <p>Keine</p>	<p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <p>Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Risiko des Wirksamkeitsverlusts aufgrund von Immunogenität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 „Immunogenität“</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:</p> <p>Keine</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:</p> <p>Keine</p> <p>Rechtsstatus:</p> <p>Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:</p> <p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i></p> <p>Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Aktualisierter Bericht zur Immunogenität der Studie WO40324</p> <p>Finaler klinischer Studienbericht (CSR) der Studie WO40324</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine	
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>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 Fachinformationen dargestellt.</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Packungsgröße: Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.</p> <p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Keine <i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Medikationsfehler (veränderte Sicherheit und Wirksamkeit)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:</p> <p>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.</p> <p>Unterschiede zwischen innerer und äußerer Verpackung: zwischen jeder Dosierung von Phesgo und zwischen den verschiedenen zugelassenen HER2 Produkten</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine</p> <p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	<p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

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 3.4.4 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: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235> [aufgerufen am: 21.07.2022].
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Phesgo: Stand: 03.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 25.05.2022].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PHESGO. RMP version number: 2.1. 10 June 2020: Stand: 10.06.2020; 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 3-26 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 3-26 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.

Tabelle 3-26: 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
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

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)
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 6, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Die Fachinformation hat den Stand vom Januar 2022. (1)

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

Es wurde die EBM-Version 2022/2 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: 01.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235> [aufgerufen am: 21.07.2022].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf [aufgerufen am: 24.06.2022].