

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses

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

Stand: 18.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	35
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	55
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	59
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	67
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	69
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	70
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	73
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	86
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	86
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	97
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	106
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	111
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	146
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	150
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	157
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	162
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	167
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	167
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	176
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	178
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	178
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	186
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	187
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	188

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Laufende Studien mit anthrazyklinfreien neoadjuvanten Therapieregimen	18
Tabelle 3-2: Datenquellen der Leitliniensuche	20
Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche und Selektion von Leitlinien	21
Tabelle 3-4: Ergebnisse der Suchen vom 10. bis 11.06.2014 (zitiert werden die aktuellsten Versionen)	22
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [8].....	43
Tabelle 3-6: UICC-Stadien für das Mammakarzinom [8]	44
Tabelle 3-7: Neoadjuvante Behandlung des invasiven Brustkrebses nach Stadien aufgeteilt [50, 57, 58]	49
Tabelle 3-8: Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahrgangskohorten 2007 bis 2010 (n = 14.121) [59].....	50
Tabelle 3-9: Beobachtetes (beob.) und relatives (rel.) Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) nach pTNM im Zeitraum 1998-2012 (N=21 469) – Teil 1 [16] ..	51
Tabelle 3-10: Beobachtetes (beob.) und relatives (rel.) Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) nach pTNM im Zeitraum 1998-2012 (N=21 469) – Teil 2 [16] ..	51
Tabelle 3-11: Inzidenzraten zum entzündlichen Brustkrebs modifiziert aus [65]	53
Tabelle 3-12: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2009 – 2011.....	60
Tabelle 3-13: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 [4].....	61
Tabelle 3-14: Geschätzte altersspezifische Brustkrebs-Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000) für Deutschland [106].....	62
Tabelle 3-15: Unsicherheitsspanne der Größe der Pertuzumab-Zielpopulation	65
Tabelle 3-16: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Pertuzumab-Zielpopulation	65
Tabelle 3-17: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2003-2020	66
Tabelle 3-18: Geschätzte Entwicklung der Pertuzumab-Zielpopulation für die Jahre 2015 – 2020	67
Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, Prognose für 2015	68
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	69
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93

Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	97
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT	106
Tabelle 3-26: Pertuzumab: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	107
Tabelle 3-27: Trastuzumab Roche: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	107
Tabelle 3-28: Docetaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	108
Tabelle 3-29: Paclitaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	108
Tabelle 3-30: 5-Fluorouracil: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	108
Tabelle 3-31: Epirubicin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	109
Tabelle 3-32: Doxorubicin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	109
Tabelle 3-33: Cyclophosphamid: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	109
Tabelle 3-34: Carboplatin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	110
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	112
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit [26]	131
Tabelle 3-37: Dexamethason als Begleitmedikation für Docetaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	133
Tabelle 3-38: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	134
Tabelle 3-39: Diphenhydramin als Begleitmedikation für Paclitaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	135
Tabelle 3-40: Cimetidin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	135
Tabelle 3-41: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	136
Tabelle 3-42: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	147
Tabelle 3-43: Anteil der Patienten der Zielpopulation, die neoadjuvant behandelt wurden [33]	152
Tabelle 3-44: Anzahl der Patienten aus der Zielpopulation, die in den ersten 12 Monaten nach Zulassung voraussichtlich neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel behandelt werden	154
Tabelle 3-45: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile in den ersten 12 Monaten nach Zulassung.....	155
Tabelle 3-46: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	177
Tabelle 3-47: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	178

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen [37]	45
Abbildung 3-2: Aktuell empfohlener HER2-Testalgorithmus [8]	47
Abbildung 3-3: Anteil der Brustkrebssubtypen nach Altersgruppen (Kalifornische Frauen, 2005-2009). [53].....	48
Abbildung 3-4: Therapieschemata mit Pertuzumab, die für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven primären Brustkrebses zugelassen sind (Darstellung basierend auf [2, 3])	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AC	Anthrazyklin (Doxorubicin)- / Cyclophosphamid
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BC	Breast Cancer (Brustkrebs)
BCS	Breast Conserving Surgery (brusterhaltende Operation)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCA	BReast CAncer susceptibility gene
CCO	Cancer Care Ontario
CEP17	Chromosome Enumeration Probe 17
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CISH	Chromogene-In Situ-Hybridisierung
Ck 5/6	Cytokeratin 5/6
cm	Zentimeter
CMF	Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
cTNM	Klinische Tumorstadieneinteilung
DCIS	Duktales Carcinoma In Situ
DCO	Death Certificate Only
DDD	Defined Daily Dose
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.

Abkürzung	Bedeutung
BET	Brusterhaltende Therapie
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
d. h.	Das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DMP	Disease-Management-Programm
EBC	Early Breast Cancer
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen Receptor (Östrogen-Rezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	(List of) European Union Reference Dates and frequencies of submission of periodic safety update reports (Liste der in der Union festgelegten Stichtage)
FDA	Food and Drug Administration
FAC	Antrazyklinhaltige Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid
FEC	Antrazyklinhaltige Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-In Situ-Hybridisierung
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
H	Körpergröße
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
IBC	Inflammatory Breast Cancer (inflammatorischer oder entzündlicher Brustkrebs)
IgG	Immunglobulin G
IHC	ImmunoHistoChemistry (Immunhistochemie)
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland (Comprehensive Cancer Centre the Netherlands)
INN	International Nonproprietary Name
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Is	In situ
ISH	In Situ-Hybridisierung
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
kg	Kilogramm
KHI	Kongestive Herzinsuffizienz
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LABC	Locally Advanced Breast Cancer (lokal fortgeschrittener Brustkrebs)
LCIS	Lobuläres Carcinoma In Situ
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
LVSD	Left Ventricular Systolic Dysfunction (linksventrikuläre systolische Fehlfunktion)
m ²	Quadratmeter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval
mg	Milligramm
Mic	Mikroinvasion
min	Minute
ml	Milliliter
MMF	Medizinische Marktforschung Dortmund
MRT	Magnetresonanztomographie
MUGA Scan	Multi Gated Acquisition Scan
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NeoALTTO	Neoadjuvant Lapatinib and / or Trastuzumab Treatment Optimisation
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
n. z.	Nicht zuordenbar
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OP	Operation
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung)
PASS	Post-Authorisation Safety Study (Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PEBC	The Program in Evidence-Based Care
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	Bedeutung
PR	Progesteron-Rezeptor
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SAGE	Standards and Guidelines Evidence
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TCH	Therapieregime bestehend aus Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab Roche
Tis	Tumor in situ
TNM	Tumor Node Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der Neoadjuvanz lautet:

„Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“ [1]

Aus Sicht der Roche Pharma AG (im weiteren Verlauf als Roche benannt) ergibt sich anhand der in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 VerfO genannten Kriterien Trastuzumab Roche¹ plus Docetaxel als eine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der neoadjuvanten Behandlung des HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positiven primären Brustkrebses.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema ZVT fand am 13.10.2014 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2014-B-066, 13.10.2014). [2]

Vom G-BA wurde die ZVT auf Basis des vorläufigen Anwendungsgebietes wie folgt bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs (Durchmesser > 2 cm) als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

¹ Aufgrund der Entwicklung biosimilarer Antikörper können biologische Arzneimittel nicht allein auf Basis des INN (*International Nonproprietary Name*) zugeordnet werden. Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung Trastuzumab Roche verwendet, um eine exakte Zuordnung der Aussagen zu Trastuzumab der Firma Roche (Herceptin®) zu gewährleisten. Eine Ausnahme sind wörtliche Zitate, in denen Trastuzumab genannt wird.

- ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.“

Am 01.06.2015 wurde der G-BA schriftlich darüber informiert, dass für die Zulassung von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven Brustkrebses voraussichtlich mit folgender Beschreibung des Anwendungsgebietes zu rechnen ist: „Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses indiziert (siehe Abschnitt 5.1)“. Roche teilte zusätzlich mit, dass sich das Anwendungsgebiet aus Sicht von Roche im Vergleich zum Anwendungsgebiet aus der Beratungsanforderung vom August 2014 als gleichbedeutend für das Dossier darstellt. Der G-BA bestätigte mit seinem Schreiben vom 22.07.2015, dass sich aus dem Anwendungsgebiet keine Änderung für die ZVT ergibt. [3]

Hinsichtlich des Einsatzes einer anthrazyklinhaltigen Therapie (Doxorubicin, Epirubicin) hat der G-BA auf Nachfrage bestimmt, „dass eine Anthrazyklin-enthaltende Therapie, sofern der Gesundheitszustand der Patientin es zulässt und keine Risiken nach Einschätzung des Arztes dagegen sprechen, eine Therapieoption sein kann. [...] Aufgrund des Risikos der Kardiotoxizität der Kombination der Anthrazykline mit Trastuzumab, sind die Erwägungen hinsichtlich einer anthrazyklinfreien bzw. -haltigen Therapie im Dossier, sofern möglich unter Bezugnahme auf die eingeschlossene Patientenpopulation, darzulegen. Ebenso ist im Dossier zu begründen, warum bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sich für eine sequenzielle bzw. simultane Verabreichung der Wirkstoffe entschieden wurde.“ [2]

Der im Beratungsgespräch festgelegten ZVT wird im vorliegenden Dossier dahingehend gefolgt, als dass diese Trastuzumab Roche und ein Taxan enthalten muss. Im Folgenden wird die Wahl der ZVT aus Sicht von Roche anhand der in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 VerfO des G-BA genannten Kriterien im Detail begründet.

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

Das Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. [1]

Als potenzielle Vergleichstherapien kommen somit systemische Therapien in Frage, die in diesem Anwendungsgebiet zugelassen sind.

Nachfolgende Wirkstoffe sind für das primäre Mammakarzinom zugelassen und stehen damit grundsätzlich im Anwendungsgebiet zur Verfügung: Trastuzumab Roche, Paclitaxel,

Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Fluorouracil, Vincristin, Goserelin und Leuprorelin. Detaillierte Informationen zu den Wirkstoffen sind im Modul 2 von Pertuzumab enthalten. [2]

Bei allen Patienten im Anwendungsgebiet liegt eine HER2-positive Brustkrebserkrankung vor. Der HER2-Status ist der entscheidende Faktor für die Therapiewahl. Für die neoadjuvante Behandlung von Patienten mit positivem HER2-Status empfehlen die Leitlinien einheitlich eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einer begleitenden Chemotherapie (AGO LoE: 1b GoR: A, AGO++, DGHO k. A. zu LoE/GoR, DKG k. A. zu LoE/GoR, ESMO LoE: 1 / GoR: A, IKNL LoE: 2 GoR B, KCE k. A. zu LoE/GoR, NCCN k. A. zu LoE, GoR: 2a, SEOM k. A. zu LoE/GoR, SIGN k. A. zu LoE/GoR, Dawood et al., k. A. zu LoE/GoR, G-BA k. A. zu LoE/GoR). [4-14] Entsprechend ist die Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie heute Standard in der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom.

Die begleitende Chemotherapie wird in der Fachinformation von Trastuzumab Roche im Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1) nicht weiter spezifiziert. [15] Zudem wird bei den bereits seit langer Zeit zugelassenen Chemotherapeutika in den Fachinformationen nicht weiter hinsichtlich des HER2-Status differenziert. [16-21]

Die Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga Goserelin und Leuprorelin sind zur Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit Mammakarzinom zugelassen, für die eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden (DKG: LoE 1a, GoR: A, AGO: LoE 3, GoR: C, AGO ++). [4, 6, 22-26] Eine ausschließlich endokrine neoadjuvante Therapie erhalten nur postmenopausale Patienten mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen, die nicht operiert und nicht zielgerichtet/chemotherapeutisch behandelt werden können (DGHO: k. A. zu LoE/GoR; AGO: LoE 2a, GoR B, AGO +, DKG: LoE: GCP). [4-6] Damit kommen die GnRH-Analoga als ZVT für Pertuzumab in der Neoadjuvanz nicht in Frage.

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

Die Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 16.02.2012 (2014 aktualisiert) definiert die neoadjuvante Therapie als „die Therapieformen, die nach der gesicherten Diagnose eines Mammakarzinoms vor einer operativen Therapie zur Anwendung kommen“. Hierin wird weiter spezifiziert, dass eine, aufgrund der initialen Tumorausbreitung oder Operationstechnik indizierte, strahlentherapeutische Behandlung im Regelfall erst nach der Operation des Brustkrebses erfolgt. [13]

In den Leitlinien von AGO, DGHO und DKG ist für alle Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs eine zielgerichtete systemische Therapie mit Trastuzumab Roche empfohlen. Eine neoadjuvante systemische Therapie gilt als Standardbehandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder entzündlichen Mammakarzinomen im Rahmen eines

multimodalen Therapiekonzeptes (AGO: k. A. zu LoE/GoR, AGO ++, DGHO: k. A. zu LoE/GoR; DKG: LoE k. A., GoR: GCP). [4-6] Eine primäre Radiotherapie allein wird nicht empfohlen (DKG: k. A. zu LoE/GoR). [6, 13, 27]

Gemäß G-BA stehen „Für die neoadjuvante Therapieoption [...] keine nicht-medikamentösen Maßnahmen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kämen, zur Verfügung“. [2]

Zusammenfassend kommt aus Sicht von Roche in Übereinstimmung mit dem G-BA eine nicht-medikamentöse Therapie, wie etwa eine alleinige präoperative Radiotherapie, zur neoadjuvanten Behandlung von Brustkrebs als ZVT nicht in Frage. [2]

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

Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bislang kein Arzneimittel für die neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs bewertet und es liegen keine weiteren Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor. [2]

Eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs wurde bisher nur in der Indikation metastasierter Brustkrebs für die Wirkstoffe Eribulin, Trastuzumab Emtansin und Pertuzumab durchgeführt. Weder Eribulin noch Trastuzumab Emtansin sind im neuen Anwendungsgebiet von Pertuzumab zugelassen. [1, 28, 29]

Laut Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 16.02.2012 (Aktualisierung 2014) liegt bei positivem HER2-Status in der Neoadjuvanz die Indikation für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie vor. [13] Die neoadjuvante systemische Therapie kann laut DMP-Richtlinie Brustkrebs bei primär resektablen Tumoren zur Reduktion der Tumorgöße und zur Ermöglichung einer brusterhaltenden Operation eingesetzt werden. Sie stellt die Behandlung der Wahl beim entzündlichen Brustkrebs und bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Mammakarzinomen dar. [13] Seitens des G-BA wird in der Richtlinie keine konkrete Therapieempfehlung von einzelnen Substanzen im relevanten Anwendungsgebiet ausgesprochen.

Das IQWiG hat eine systematische Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP Brustkrebs durchgeführt und hierbei in drei Leitlinien Empfehlungen zu Trastuzumab Roche in der neoadjuvanten Behandlung identifiziert, die in der DMP-Richtlinie Brustkrebs bisher nicht berücksichtigt sind (DKG: LoE Ib, GoR A; IKNL: k. A. zu LoE/GoR; SIGN: k. A. zu LoE/GoR). [6, 11, 14] Gemäß IQWiG kann ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf diskutiert werden. [27] Es wird keine spezifische Empfehlung zur Art der begleitenden Chemotherapie ausgesprochen. [27]

Der G-BA bestätigt, dass bei HER2-positivem primärem Brustkrebs eine HER2-gerichtete Therapie angezeigt ist und im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Roche keine bestimmte Chemotherapie als Kombinationspartner empfohlen wird. [2]

4. „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören und sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.“

Zur Fragestellung, welche Therapien für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehören, wurde am 10./11.06.2014 eine systematische Leitlinien-Recherche durchgeführt. Nach Auswertung der Volltexte wurden insgesamt zehn relevante nationale und internationale Leitlinien, darunter drei deutsche, identifiziert. [4-12, 14] Zudem wurde die DMP-Richtlinie Brustkrebs des G-BA herangezogen. [13] Seit der Recherche wurden die identifizierten Leitlinien regelmäßig auf Aktualität überprüft.

Die Auswahl der neoadjuvanten Therapie hängt laut Leitlinien insbesondere vom HER2-Status ab. Zudem spielen klinische Faktoren wie Tumorgöße, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Tumorgrad, Alter sowie Allgemeinzustand (ECOG-Status) der Patienten eine Rolle (AGO: LoE: 1a, GoR: A, AGO +/++; DGHO: k. A. zu LoE/GoR; KCE Grade level 1A; DKG: LoE: 1a, GoR: A). [4-6, 9]

Bei HER2-positivem Brustkrebs empfehlen alle identifizierten Leitlinien und die DMP-Richtlinie Brustkrebs einheitlich Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie (AGO LoE: 1b GoR: A, AGO++, DGHO k. A. zu LoE/GoR, DKG k. A. zu LoE/GoR, ESMO LoE: 1 / GoR: A, IKNL LoE: 2 GoR B, KCE k. A. zu LoE/GoR, NCCN k. A. zu LoE, GoR: 2a, SEOM k. A. zu LoE/GoR, SIGN k. A. zu LoE/GoR, Dawood et al., k. A. zu LoE/GoR, G-BA k. A. zu LoE/GoR). [4-14]

Hinsichtlich der begleitenden Chemotherapie gibt es kein einheitlich akzeptiertes Standardregime. Die Leitlinien empfehlen verschiedene Therapieoptionen, die aus historisch bewährten Chemotherapieregimen aus anderen Therapielinien in die Neoadjuvanz übernommen wurden. Diese Therapieoptionen können Taxane, Anthrazykline und Carboplatin enthalten (SEOM: k. A. zu LoE/GoR; KCE k. A. zu LoE/GoR; IKNL LoE 2, k. A. zu GoR, ESMO: LoE: I, GoR: A, NCCN: LoE: k. A., GoR: 2A). [7-10, 14] Ebenso wird in den Leitlinien kein spezifisches (Chemo-) Therapieregime für die im Indikationstext beschriebenen HER2-positiven Patienten mit besonders hohem Risiko - Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko - genannt.

Für die Kombination von Trastuzumab Roche und Taxan wird in den Leitlinien eine simultane Gabe empfohlen (AGO, DGHO k. A. zu LoE/GoR, DKG: GCP, ESMO: k. A. zu LoE/GoR, NCCN: LoE: k. A. GoR: 2A). [4-8] Die meisten Leitlinien empfehlen hingegen für die Anthrazykline, diese nicht gleichzeitig mit Trastuzumab Roche zu verabreichen. [4, 7, 8, 10, 11, 14] Die simultane Gabe von Trastuzumab Roche und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie soll unter Abwägung des individuellen Risikos ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien und unter besonderer Überwachung der kardialen Funktion erfolgen. [7, 8, 10, 12]

Nach Daten aus klinischen Studien ist eine Kombination von Trastuzumab Roche mit einem Anthrazyklin für Patienten mit guter kardialer Funktion zwar grundsätzlich möglich. [15, 30,

31] Allerdings haben Patienten, die mit Trastuzumab Roche behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz oder eine asymptomatische kardiale Dysfunktion, insbesondere wenn sie zuvor eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten haben. Deshalb empfehlen die Leitlinien keine simultane Gabe von Trastuzumab Roche und Anthrazyklinen. Auch für die duale Anti-HER2-Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab Roche wird empfohlen, eine simultane Gabe von anthrazyklinhaltiger Chemotherapie zu vermeiden. [8]

Aktuelle Leitlinien empfehlen bereits den Einsatz anthrazyklinfreier Regime in der Neoadjuvanz (NCCN: Empfehlung 2a, SIGN: k. A. zu LoE/GoR). [8, 11] In der NeoALTTO-Studie führte die Kombination aus Trastuzumab Roche und rein taxanbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs zu einer totalen pCR-Rate von 27 %. [32] Die totale pCR-Rate lag bei Patienten mit der kombinierten Gabe von Trastuzumab Roche, Lapatinib und taxanbasierter Chemotherapie bei 44 %. In dieser Studie erhielten die Patienten Anthrazykline erst in der Postneoadjuvanz. Dieses Schema führte unabhängig von der verabreichten HER2-gerichteten Therapie zu hohen 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten von > 90 %. [32]

Derzeit untersuchen weitere Studien die Wirksamkeit neoadjuvanter Anti-HER2-Therapien in Kombination mit anthrazyklinfreier, zum Teil ausschließlich taxanbasierter neoadjuvanter Chemotherapie (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Laufende Studien mit anthrazyklinfreien neoadjuvanten Therapieregimen

Studie	Interventionen	Studienbeschreibung
NCT01779479 [33] (GENEVIEVE)	Arm A: Cabazitaxel Arm B: Paclitaxel	Randomisiert, open-label, Phase II Mögliche Gabe von EC nach OP, sofern keine pCR erreicht und EC nicht präoperativ gegeben wurde
NCT02131064 [34] (KRISTINE)	Arm A: Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab Roche + Pertuzumab → OP → Trastuzumab Roche + Pertuzumab Arm B: Trastuzumab Emtansin + Pertuzumab → OP → Trastuzumab Emtansin + Pertuzumab	Randomisiert, multizentrisch, open-label, Phase III Für Arm B werden für die Postneoadjuvanz 4 Zyklen anthrazyklinbasierte Chemotherapie empfohlen.
NCT01817452 [35] (ADAPT)	Arm A: Trastuzumab Roche + Pertuzumab Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Paclitaxel	Randomisiert, multizentrisch, open-label Therapiedauer neoadjuvant: 12 Wochen (4 Zyklen)
NCT02003209 [36] (NSABP-B52)	Arm A: Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab Roche + Pertuzumab Arm B: Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab Roche + Pertuzumab + endokrine Therapie	Randomisiert, open-label, Phase II Beide Studienarme beinhalten Chemotherapie, Operation und Bestrahlung Endokrine Therapie: prämenopausal: Goserelin + Aromataseinhibitor nach Wahl des Arztes bis 1 Tag vor OP postmenopausal: Aromataseinhibitor nach Wahl des Arztes bis 1 Tag vor OP
NCT01816594 [37] (NeoPhoebe)	Arm A: Trastuzumab Roche + BKM120 + Paclitaxel Arm B: Trastuzumab Roche + BKM120 Placebo + Paclitaxel	Randomisiert, kontrolliert, doppelblind, 2-stufig

EC: Epirubicin+ Cyclophosphamid; OP: Operation; pCR: pathologische Komplettremission

Zusammenfassend ist in der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem primärem Brustkrebs eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie indiziert. Ein einheitlich akzeptiertes Standardregime für die begleitende Chemotherapie in Verbindung mit einer einfachen oder doppelten Blockade des HER2-Rezeptors existiert nicht, da noch nicht nachgewiesen ist, welches begleitende Chemotherapieregime unter Abwägung von Nutzen und Risiko das Geeignetste ist. Die Leitlinien empfehlen verschiedene Therapieoptionen, die Taxane, Anthrazykline und Carboplatin enthalten können. Entsprechend ist nach Ansicht von Roche die Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel eine adäquate ZVT für die neoadjuvante Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

5. „Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“

Laut aktueller Verfahrensordnung des G-BA (Stand 19.11.2014) entfällt dieses Kriterium. In der aktuellen Dossiervorlage ist es noch enthalten.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2

Zur Benennung der ZVT und der Begründung für die Wahl der ZVT wurden über Pubmed recherchierte Publikationen und weitere Fachliteratur herangezogen sowie Leitlinien anhand der im Folgenden beschriebenen Leitlinienrecherche identifiziert.

Leitlinienrecherche***Fragestellung***

Für welche medikamentösen Therapien liegen aus nationalen oder internationalen Leitlinien seit 2009 die stärksten Empfehlungen für die neoadjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder operablem frühem Brustkrebs vor?

Datenquellen

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

Tabelle 3-2: Datenquellen der Leitliniensuche

Ziel	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Behandlung des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder operablen frühen Brustkrebses
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2009	<p>Leitliniendatenbanken: AWMF (www.awmf.org/leitlinien) G-I-N (Guidelines International Network) (www.g-i-n.net) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) SAGE directory (www.cancerview.ca)</p> <p>Literaturdatenbanken: MEDLINE</p> <p>Internetseiten der Fachgesellschaften: American Society of Clinical Oncology (ASCO): www.asco.org Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): www.ago-online.de Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO): www.dgho.de Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG): www.krebsgesellschaft.de European Society for Medical Oncology (ESMO): www.esmo.org National Comprehensive Cancer Network (NCCN): www.nccn.org Cancer Care Ontario (CCO): www.cancercare.on.ca Comprehensive Cancer Center the Netherlands (IKNL): www.iknl.nl</p>

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Begriffe (z.B. „Leitlinie“, „guideline“, „guidance“, „Brustkrebs“, „breast cancer“, „Mammakarzinom“, „mamma carcinoma“) oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms wurden in das Suchfeld eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel / im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche von vorneherein auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für MEDLINE® wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

Um ein systematisches Vorgehen bei der Suche und Selektion der Leitlinien zu gewährleisten, wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche und Selektion von Leitlinien

Kriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	HER2-positiver lokal fortgeschrittener, entzündlicher oder operabler früher Brustkrebs
Therapie [E2]	Neoadjuvante Therapie
Sprache [E3]	Englisch oder Deutsch
Publikationsjahr [E4]	Publikation zwischen 2009 und 2014
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A4]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E4] [A5]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

Es wurden die Suchbegriffe Brustkrebs / Breast Cancer und Mammakarzinom / Mamma Carcinoma verwendet und je nach Möglichkeit der Datenbank spezifische Sucheinschränkungen verwendet (Tabelle 3-4).

Sofern möglich wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) vorgenommen. Zur Gewährleistung der Aktualität der Leitlinien wurde die Suche auf die letzten 6 Jahre (Publikationsjahr ab 2009) beschränkt.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl der Treffer pro durchsuchte Seite dokumentiert (Tabelle 3-4). Die Treffer wurden hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand.

Auswertung der Leitlinien

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

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

Suchbegriffe, Trefferanzahl und verwendete Leitlinien

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Suchen vom 10. bis 11.06.2014 (zitiert werden die aktuellsten Versionen)

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer	Verwendete Volltexte
Leitliniendatenbanken			
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): www.awmf.org/leitlinien	Brustkrebs Mammakarzinom	24 33	1 [6]
Guidelines International Network (G-I-N): ^a www.g-i-n.net	Brustkrebs OR Mammakarzinom Breast Cancer OR Mamma Carcinoma Für die Suche wurde zusätzlich auf Englisch und Deutsch eingeschränkt.	3 100	5 [6, 9, 11, 25, 38]
National Guideline Clearinghouse (NGC): ^c www.guideline.gov	Breast Cancer OR Mamma Carcinoma Für die Suche wurden folgende Einschränkungen getätigt: <i>Publication year: 2009+2010+2011+2012+2013+2014</i>	129	4 [11, 25, 38, 39] ^a
SAGE directory: ^d www.cancerview.ca	Breast Cancer OR Mamma Carcinoma Suche: <i>Keywords in title, records, entiredoc, all ICG Terms: Breast, Gynecologic, Cervical, All other GYN, General oncology Document Year: From: 2009, To: 2014</i>	159	12 [4, 8, 10, 12, 25, 38-44] ^b
Literaturdatenbanken:			
MEDLINE: www.ncbi.nlm.nih.gov	Es wurde folgender Suchstring verwendet: <i>breast cancer[MeSH Terms] OR carcinomas, human mammary[MeSH Terms]: 213.793</i> Treffer Es wurde zusätzlich eingeschränkt auf: <i>humans: 205.233</i> Treffer <i>English and German: 183.394</i> Treffer <i>practice guideline and guideline: 346</i> Treffer <i>published from 2009-2015: 107</i> Treffer	107	8 [7, 8, 10, 12, 25, 38, 40, 43] ^b
Fachspezifische Internetseiten:			
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): www.ago-online.de	Einschränkung auf Leitlinien der Kommission „Mamma“ entsprechend der Suchmaske der Seite	24	1 [4]
American Society of Clinical Oncology (ASCO): www.instituteforquality.org	Sucher unter „breast cancer“ entsprechend der Unterteilung der Seite	10	0
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): www.dgho-onkopedia.de	Suche in der Kategorie „Solide Tumore“: - Mammakarzinom der Frau und - Mammakarzinom des Mannes	2	1 [5]

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer	Verwendete Volltexte
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): www.krebsgesellschaft.de	Suche unter dem Menüpunkt „Leitlinien/Evidenzbasierte Leitlinien“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf „Mammakarzinom“	1	1 [6]
European Society for Medical Oncology (ESMO): www.esmo.org	Suche unter dem Menüpunkt „guidelines and practice/clinical practice guidelines/breast cancer“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung bei Index auf „Breast Cancer“	3	1 [7]
Comprehensive Cancer Center the Netherlands (IKNL): www.iknl.nl	Suche unter dem Menüpunkt Richtlinien/ga naar oncoline/ Einschränkung bei Index auf „Breast Cancer“	1	1 [14]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org	Search in “NCCN/NCCN guidelines/NCCN guidelines for treatment of cancer by site: Einschränkung bei Index auf „Breast Cancer“	1	1 [8]
Cancer Care Ontario (CCO): www.cancercare.on.ca	Suche unter dem Menüpunkt “CCO Toolbox”: > Evidence-based Guidelines >> Disease Site PEBC Reports >>> Breast Cancer	20	2 [41, 42]
<p>a: 9 Treffer zu einer Leitlinie (NZGG)</p> <p>b: Es wurde die auf den Webseiten der Organisationen aktuellere Versionen der NCCN Leitlinie bzw. der AGO verwendet.</p> <p>In der obigen Tabelle werden die jeweils relevanten aktuellsten Versionen der Leitlinie zitiert.</p>			

Die Suche erfolgte am 10. und 11.06.2014. Nach aktualisierten Versionen der identifizierten Leitlinien wurde anschließend in regelmäßigen Abständen gezielt gesucht. Hierbei wurden die aktualisierten Versionen der Leitlinien von AGO, NCCN, *Comprehensive Cancer Centre the Netherlands* (IKNL) und *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) identifiziert. [4, 8, 10, 14]

Nach Bewertung der Volltexte ausgeschlossene Leitlinien

Folgende Leitlinien wurden schon in der deutschen S3-Leitlinie berücksichtigt (NICE 2009a; NICE 2009b; NZGG 2009) oder anhand des Titels bzw. Abstracts ausgeschlossen (Kaufmann 2010, Manchon 2010; SEOM 2010) und werden für die Inhalte des Dossiers nicht weiter berücksichtigt:

- (1) del Barco BS, Ciruelos GE, Tusquets Trias dB, I, Munoz MM, Sanchez RP, Rodriguez LA, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer. Clin Transl Oncol 2010 Nov;12(11):711-8.
- (2) Kaufmann M, Morrow M, von MG, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. Cancer 2010 Mar 1;116(5):1184-91.
- (3) Manchon P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Breast Cancer OncoGuia. Clin Transl Oncol 2010 Feb;12(2):113-38.
- (4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. Guideline No 81 [online]. Stand: 02.2009. 2009.
- (5) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment NICE clinical guideline. Guideline No 80; last modified 07.2014 [online]. Stand: 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg80/resources/guidance-early-and-locally-advanced-breast-cancer-pdf> [Zugriff: 10.07.2015]. 2009.
- (6) NZGG. Management of early breast cancer [online] 11.2009. URL: <http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf> [Aufgerufen am 10.06.2014]. 2009.

Folgende Leitlinien wurden nach Analyse des Volltextes ausgeschlossen:

- [A1] Cancer Care Ontario (CCO). The Role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2011. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13886> [Zugriff: 10.07.2015]. 2011.
- [A1] Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M, et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). J Natl Cancer Inst Monogr 2011;2011(43):147-51.

- [A2] Cancer Care Ontario (CCO). The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer [online]. Stand: 09.2011. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13890> [Zugriff: 10.07.2015]. 2011.

Nach Bewertung der Volltexte eingeschlossene Leitlinien

Für alle weiteren durch die Recherche identifizierten Leitlinien wurde eine Volltextanalyse durchgeführt. Als Ergebnis wurden folgende Leitlinien als relevant betrachtet und für die Ermittlung der ZVT herangezogen:

- (1) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.
- (2) Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011 Mar;22(3):515-23.
- (3) Del Barco S, Ciruelos E, Tusquets I, Ruiz M, Barnadas A. SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clin Transl Oncol* 2013 Dec;15(12):1011-7.
- (4) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2013. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.
- (5) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2012.
- (6) Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline, Version: 2.0 vom 02.2012, aktualisiert 07.2013 [online]. Stand: 07.2013. URL: http://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 15.07.2015]. 2013.
- (7) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.
- (8) National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 2.2015 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast

Cancer V.2.2015. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

- (9) Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013 Aug 22.
- (10) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

Inhaltliche Zusammenfassung der Empfehlungen in den Leitlinien

Auf Basis der Leitlinienrecherche wurden insgesamt 10 Leitlinien eingeschlossen. Im Folgenden werden die Aussagen der Leitlinien zur neoadjuvanten Therapie zusammenfassend aufgeführt. Sie umfassen die Erfahrungen, die in den letzten Jahren mit zielgerichteten Therapien in Kombination mit begleitenden Chemotherapien bei HER2-positiven Patienten gemacht wurden. Es bleibt zu beachten, dass die Evidenz zu begleitenden Chemotherapien aus einer Zeit stammt, in der Anti-HER2-Therapien noch nicht zugelassen waren. Diese „historisch“ bewährten Chemotherapiekombinationen wurden unabhängig von der „modernen“ Anti-HER2-gerichteten Therapie entwickelt bzw. optimiert und gegebenenfalls aus anderen Therapielinien übertragen. Bisher ist für die neoadjuvante Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs noch nicht nachgewiesen, welches begleitende Chemotherapieregime unter Abwägung von Nutzen und Risiko das Geeignetste ist.

(1) Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome der AGO [4]

Im Rahmen der Therapieempfehlungen der AGO wird die neoadjuvante systemische Chemotherapie u. a. empfohlen bei

- entzündlichem Brustkrebs (B++),
- inoperablem Brustkrebs (A++),
- HER2-positivem Brustkrebs (B+),
- großen operablen Mammakarzinomen mit dem Ziel der Brusterhaltung (B+) oder
- wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist (1a B+).

Gemäß dieser Leitlinie wird für das primäre Mammakarzinom bei HER2-Positivität Trastuzumab Roche in Kombination mit Taxan und Anthrazyklin sequenziell (++) oder Trastuzumab und Carboplatin (+) empfohlen. Carboplatin ist in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit Mammakarzinom nicht zugelassen.

Die Leitlinie gibt für Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses eine hohe Evidenz und den maximalen Empfehlungsgrad (1b A++) an. Die neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Chemotherapie wird im Rahmen klinischer Studien empfohlen (2b B+).

Beim entzündlichen Mammakarzinom sprechen sich die Autoren für Chemotherapieregime analog denen für nicht-entzündliche Mammakarzinome aus. Bei HER2-Positivität wird entsprechend die Hinzunahme von Trastuzumab Roche empfohlen (2b B++).

(2) Dawood 2011: Internationales Experten Panel zu entzündlichem Brustkrebs [12]

Für die neoadjuvante Behandlung des entzündlichen Brustkrebses wird in dieser Publikation die Kombination aus Anthrazyklin und Taxan empfohlen. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass spezifisch für entzündlichen Brustkrebs keine Daten aus randomisierten Studien zum optimalen Chemotherapieregime vorliegen. Bei HER2-positivem entzündlichem Brustkrebs wird die Gabe von Trastuzumab Roche zusätzlich zur neoadjuvanten Chemotherapie empfohlen.

Die Kombination von Trastuzumab Roche und Anthrazyklinen wird für den klinischen Behandlungsalltag (außerhalb klinischer Studien) nicht empfohlen.

(3) SEOM-Leitlinie Früher Brustkrebs [10]

Die SEOM-Leitlinie trifft die Aussage, dass Therapieregime der Adjuvanz auch in der Neoadjuvanz eingesetzt werden können. Bei HER-Positivität wird eine Kombination aus Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab Roche empfohlen. Trastuzumab Roche soll simultan mit Anthrazyklinen im klinischen Behandlungsalltag nur unter Beobachtung gegeben werden.

(4) Leitlinie der DGHO zum Mammakarzinom der Frau [5]

Gemäß Leitlinie der DGHO ist eine neoadjuvante systemische Therapie u. a. bei HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem und primär inoperablem Brustkrebs oder zur Reduktion der Größe des Primärtumors indiziert. Die eingesetzten Schemata aus Taxanen und Anthrazyklinen entsprechen denen der adjuvanten Therapie. Bei HER2-positivem Brustkrebs ist zusätzlich Trastuzumab Roche indiziert, wobei Trastuzumab bevorzugt simultan zu Taxanen und sequenziell nach Anthrazyklinen gegeben werden soll.

(5) S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [6]

Laut S3-Leitlinie wird bei lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder primär inoperablem Brustkrebs eine neoadjuvante systemische Therapie als Standardbehandlung im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes empfohlen. Die neoadjuvante Therapie sollte ein Anth-

razyklin und ein Taxan enthalten. Bei HER2-Positivität ist simultan zur Chemotherapie die neoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche angezeigt.

(6) IKNL-Leitlinie Brustkrebs [14]

Laut IKNL-Leitlinie soll Trastuzumab Roche bei HER2-Positivität zusätzlich zur neoadjuvan-ten Chemotherapie bei Patienten gegeben werden, die für eine neoadjuvante Therapie in Frage kommen. Die Therapie mit Trastuzumab Roche soll nach erfolgter Operation bis zu einer Gesamtdauer von einem Jahr fortgesetzt werden. Die Wahl der begleitenden Chemotherapie hängt von den Tumorcharakteristika, dem Alter und dem Allgemeinzustand der Patienten ab.

(7) KCE-Leitlinie Diagnose, Therapie und Follow-up Brustkrebs bei Frauen [9]

Gemäß der KCE-Leitlinie kann eine neoadjuvante systemische Therapie zur Reduktion der Größe des Tumors in Betracht gezogen werden (1A). Zu den einzelnen Bestandteilen einer solchen Therapie werden keine weiteren Angaben gemacht.

(8) NCCN-Leitlinie Brustkrebs [8]

In der Leitlinie der NCCN wird hinsichtlich der einzusetzenden Wirkstoffe nicht zwischen neoadjuvanter Chemotherapie und adjuvanter Chemotherapie unterschieden. In den USA ist Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie bereits seit 30. September 2013 zugelassen und wird explizit empfohlen.

Bei HER2-Positivität werden folgende Chemotherapie-Regime aufgeführt:

- AC (Doxorubicin / Cyclophosphamid) gefolgt von Taxan (Paclitaxel) + Trastuzumab Roche ± Pertuzumab (2A)
- TCH (Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab Roche) ± Pertuzumab (2A)
- AC gefolgt von Docetaxel + Trastuzumab Roche ± Pertuzumab
- FEC (Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid) gefolgt von Docetaxel + Trastuzumab Roche + Pertuzumab
- FEC gefolgt von Paclitaxel + Trastuzumab Roche + Pertuzumab
- Paclitaxel + Trastuzumab Roche
- Pertuzumab + Trastuzumab Roche + Docetaxel gefolgt von FEC
- Pertuzumab + Trastuzumab Roche + Paclitaxel gefolgt von FEC (Alle 2A)

Cyclophosphamid und Carboplatin sind für die neoadjuvante Behandlung in Deutschland nicht zugelassen.

(9) ESMO Leitlinie primäres Mammakarzinom [7]

Analog der Aussagen in den oben beschriebenen Leitlinien empfiehlt die ESMO-Leitlinie eine neoadjuvante Chemotherapie bei primär nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder großen operablen Mammakarzinomen. Alle Therapieoptionen, die in der Adjuvanz zum Einsatz kommen, können auch neoadjuvant angewendet werden. Trastuzumab Roche soll auf-

grund besserer Effektivität simultan mit einem Taxan gegeben werden und aufgrund der Kardiotoxizität nicht zusammen mit Anthrazyklinen im klinischen Behandlungsalltag, sondern nur im Rahmen von klinischen Studien. Das präferierte Regime bei HER2-Positivität ist sequenziell Anthrazyklin basiert, gefolgt von Trastuzumab Roche in Kombination mit Taxanen. Eine neoadjuvante duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab Roche wird derzeit nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen. Alle Behandlungen sollen ohne unnötiger Unterbrechungen durchgeführt werden, ohne die neoadjuvante oder postneoadjuvante Therapie zu trennen, unabhängig vom Ansprechen (V,B).

(10) SIGN-Leitlinie primäres Mammakarzinom [11]

Laut SIGN-Leitlinie ist eine neoadjuvante systemische Therapie u. a. bei inoperablem lokal fortgeschrittenem oder entzündlichem Brustkrebs oder zur Reduktion der Größe des Primärtumors im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes indiziert. Bei HER2-positiven Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wird die Kombination von Trastuzumab Roche und anthrazyklinfreier Chemotherapie empfohlen.

Weitere Aussagen zu Brustkrebsleitlinien finden sich im Abschlussbericht zur systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung des IQWiG für das DMP Brustkrebs. Diese werden im Folgenden dargestellt: [27]

Versorgungsaspekt „Primär systemische / neoadjuvante Therapie“ (1.4.5 der DMP-Richtlinie)

„Die primäre systemische Therapie, weitgehend synonym werden die Begriffe neoadjuvante Therapie oder präoperative Therapie gebraucht, beschreibt die Therapieformen, die nach der gesicherten Diagnose eines Mammakarzinoms vor einer operativen Therapie zur Anwendung kommen.

Die primäre systemische Therapie ist die Therapie der Wahl bei inflammatorischem Mammakarzinom und weit fortgeschrittenen primär inoperablen Mammakarzinomen, um durch eine Tumorverkleinerung eine Operation mit tumorfreien Resektionsgrenzen erreichen zu können.

Bei primär resektablen Tumoren, die wegen der Tumorgröße eine Mammaablatio indizieren, kann eine primäre systemische Therapie zur Reduktion des Tumolvolumens eingesetzt werden, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen.

In Sondersituationen, z. B. bei Kontraindikationen gegen eine operative Therapie, kann die primär systemische Therapie mit dem Ziel der Tumorkontrolle zum Einsatz kommen.

Zur Therapieauswahl der primär systemischen Therapie sind die gleichen klinischen und pathomorphologischen Befunde zu erheben (klinische Tumorgröße und Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter) wie bei der adjuvanten Therapie. Der Effekt der primär systemischen Therapie ist regelmäßig zu überwachen.

Weitere spezifische Aspekte zur primär systemischen Therapie finden sich auch unter den Ziffern I 1.4.2, I 1.4.2.3 und I 1.4.3.2.“ [27]

Aussagen der vom IQWiG eingeschlossenen Leitlinien

„6 der eingeschlossenen Leitlinien (DKG 2012, IKNL 2012, KCE 2013, NICE 2009 Ea, SIGN 2013 und NZGG 2009) geben Empfehlungen zur primär systemischen / neoadjuvanten Therapie.

3 Leitlinien (DKG 2012, SIGN 2013 und NZGG 2009) empfehlen eine primäre systemische Therapie als Standardtherapie bei inflammatorischem Brustkrebs oder lokal fortgeschrittenem primär inoperablem Brustkrebs (DKG 2012 [GoR-Kategorie 0]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie A]). Laut der Leitlinie IKNL 2012 ist die primäre systemische Therapie bei Brustkrebs Stadium III indiziert (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Darüber hinaus geben 5 Leitlinien an, dass Patientinnen, bei denen eine brusterhaltende Operation primär nicht indiziert ist oder bei denen der Wunsch nach einer brusterhaltenden Therapie besteht, eine präoperative systemische Therapie angeboten werden kann (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; KCE 2013 [GoR-Kategorie A]; NICE 2009 Ea [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie A]). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass in diesem Fall im Vergleich zu einer Mastektomie ein erhöhtes Risiko für ein lokales Rezidiv bestehen kann (NICE 2009 Ea [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie 0]).

Die Leitlinie DKG 2012 führt an, dass eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig sind und dass die primär systemische Therapie zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen kann (GoR-Kategorie 0, LoE-Kategorie Ia). Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Tumoren am größten (DKG 2012 [LoE-Kategorie Ia]). Nach der neoadjuvanten Chemotherapie kann die anschließende operative Therapie grundsätzlich in den neuen Tumorgrenzen erfolgen (DKG 2012 [LoE-Kategorie Ia]). Die Leitlinie NZGG 2009 weist darauf hin, dass durch die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eine verzögerte postoperative Chemotherapie aufgrund von Komplikationen durch eine sofortige Brustrekonstruktion vermieden werden kann (GoR-Kategorie 0). Spezifische Angaben zu Art und Dauer einer neoadjuvanten Chemotherapie finden sich in 2 Leitlinien (DKG 2012 [GoR-Kategorie B]; IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]).

3 Leitlinien empfehlen bei Patienten mit HER2-positiven Tumoren und Durchführung einer primären Chemotherapie eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über ein Jahr (DKG 2012 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ib]; IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Die Leitlinie DKG 2012 führt eine genaue Definition für HER2-Positivität als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie an (GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ib). Laut der Leitlinie SIGN 2013 sollte bei einer Behandlung mit Anthrazyklinen und / oder Trastuzumab die Herzfunktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Der Nutzen einer Therapie mit

Trastuzumab sollte bei Patientinnen mit signifikanten kardialen Komorbiditäten gegen den Schaden abgewogen werden (SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]).

Die Therapieauswahl der primären systemischen Therapie sowie die nachfolgende Therapie sollten multidisziplinär diskutiert werden; die cTNM-Klassifikation sowie der Therapieplan sollen dokumentiert werden (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Die zu berücksichtigenden Faktoren für die Auswahl der Chemotherapie entsprechen denen der adjuvanten Chemotherapie. Die Therapiezyklen stimmen in der Regel ebenfalls mit denen der adjuvanten Therapie überein (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]).

Für die neoadjuvante Therapie sollen folgende prädiktive Faktoren bestimmt werden: Alter, Tumorgöße, Lymphknotenstatus, histologischer Typ und Grading sowie Hormonrezeptor- und HER2-Status (DKG 2012 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ia]; IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Darüber hinaus können laut der Leitlinie IKNL 2012 die Faktoren Gefäßeinbruch und In-situ-Komponente erhoben werden (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Bei fehlendem Befall der Lymphknoten soll vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Biopsie der Wächter-Lymphknoten erfolgen (DKG 2012 [GoR-Kategorie B]; IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]), bei cN1 auch durch Stanzbiopsie oder Feinnadel-punktion (DKG 2012 [GoR-Kategorie B]). Laut der Leitlinie IKNL 2012 sollte bei cN1-3 eine zytopathologische Untersuchung erfolgen (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Zur weiteren Diagnostik vor Beginn der primär systemischen Therapie empfiehlt die Leitlinie IKNL 2012 bei Brustkrebs Stadium III eine Untersuchung auf Fernmetastasen; bei Stadium II und cN+ kann diese in Erwägung gezogen werden (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Die genaue Dokumentation der initialen Tumorgöße und von Metastasen kann durch eine MRT, sofern im Ultraschall und in der Mammografie nicht gut darstellbar, erfolgen (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Darüber hinaus werden Empfehlungen zur fotografischen Dokumentation von cT4-Tumoren und zur Platzierung eines strahlen-undurchlässigen Markers gegeben (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]).

In der Leitlinie IKNL 2012 finden sich spezifische Empfehlungen zur Evaluierung des Therapieansprechens sowie zu Indikationen für eine Fortführung oder einen Wechsel der Therapie (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.).“ [27]

IQWiG Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie

„Mehrere Leitlinien geben mit uneinheitlicher GoR-Kategorie Empfehlungen zur Durchführung einer primär systemischen Therapie bei inflammatorischem Brustkrebs oder lokal fortgeschrittenem primär inoperablem Brustkrebs. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

2 Leitlinien geben mit hoher GoR-Kategorie, 3 weitere Leitlinien ohne Angaben zu GoR und mit nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Durchführung einer primär systemischen Therapie mit dem Ziel, eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Eine Leitlinie gibt mit niedriger GoR-Kategorie eine Empfehlung zur primären endokrinen Therapie bei Kontraindikationen für eine Operation. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, ist aber detaillierter. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Eine weitere Leitlinie spezifiziert mit hoher LoE-Kategorie die zu verwendende endokrine Therapie (Aromatasehemmer). Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie und 2 weitere Leitlinien ohne Angabe von GoR und mit nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zu einer Therapie mit Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren. Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit uneinheitlicher GoR-Kategorie und eine weitere Leitlinie ohne Angabe von GoR und mit nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Erhebung klinischer und pathomorphologischer Befunde im Vorfeld einer neoadjuvanten systemischen Therapie. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber zum Teil ausführlicher. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.“ [27]

Versorgungsaspekt „Lokal fortgeschrittener Brustkrebs“ (1.4.6.2 der DMP-Richtlinie)

„Essenzielle Bestandteile der Therapie des entzündlichen und des primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt.“ [27]

Aussagen der vom IQWiG eingeschlossenen Leitlinien

„4 der eingeschlossenen Leitlinien (DEGRO 2008, DKG 2012, IKNL 2012 und NICE 2009 Ea) geben Empfehlungen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses.

Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem / primär inoperablem oder inflammatorischem Brustkrebs wird eine primär systemische Therapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, empfohlen (DEGRO 2008 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ib]; DKG 2012 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ib]; NICE 2009 Ea [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Eine operative Therapie ist bei primär inoperablen Tumoren (cT4) indiziert, sofern durch die primär systemische Therapie eine Operabilität hergestellt werden konnte (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]).

Wird durch die systemische Therapie keine Operabilität erreicht, ist eine Strahlentherapie, eventuell in Kombination mit simultaner systemischer Therapie, indiziert (DEGRO 2008 [GoR-Kategorie B]; DKG 2012 [GoR n. ü.]). Die Leitlinie IKNL 2012 rät davon ab, eine Operation nach primärer systemischer Therapie zu unterlassen, auch wenn klinisch eine komplette Remission festzustellen ist (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.).“

IQWiG Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie

„Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend hoher GoR-Kategorie Empfehlungen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.“ [27]

Schlussfolgerungen zum Abschlussbericht des IQWiG zur Leitlinienrecherche und Bewertung des DMP Brustkrebs:

Hinsichtlich der neoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs wurden Empfehlungen aus 3 Leitlinien identifiziert, die noch nicht in der DMP-Richtlinie berücksichtigt sind. Gemäß IQWiG kann ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf diskutiert werden.

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. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-066 vom 13.10.2014 (Wirkstoff: Pertuzumab). 2015.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Rückmeldung des G-BA zur Änderung der Formulierung des Anwendungsgebietes zum Wirkstoff Pertuzumab vom 22.07.2015. 2015.

4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2013. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

6. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2012.

7. Senkus, E., Kyriakides, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Thompson, A. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Suppl. 6): vi7–vi23.

8. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 2.2015 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2015.

© 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

9. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

10. Del Barco, S., Ciruelos, E., Tusquets, I., Ruiz, M., Barnadas, A. SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. Clin. Transl. Oncol. 2013; 15(12): 1011-1017.

11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

12. Dawood, S., Merajver, S. D., Viens, P., Vermeulen, P. B., Swain, S. M. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann. Oncol. 2011; 22(3): 515-523.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in Kraft getreten am 7. Januar 2015 [online]. Stand: 20.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2014.

14. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline, Version: 2.0 vom 02.2012, aktualisiert 07.2013 [online]. Stand: 07.2013. URL: http://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 15.07.2015]. 2013.

15. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.

16. TEVA. Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
17. TEVA. Vincristinsulfat-Teva ®1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
18. TEVA. Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
19. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
20. Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
21. Sanofi. TAXOTERE® 20 – 160 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 352(9132): 930-42.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011; 378(9793): 771-84.
24. Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., DeCillis, A., Emir, B. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 1997; 89(22): 1673-82.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment NICE clinical guideline. Guideline No 80; last modified 07.2014 [online]. Stand: 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg80/resources/guidance-early-and-locally-advanced-breast-cancer-pdf> [Zugriff: 10.07.2015]. 2009.

26. Thuerlimann, B., Price, K., Castiglione, M., Coates, A., Goldhirsch, A. et al. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast* 2001; 10((suppl 3)): 130-138.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs: Abschlussbericht [online]. Stand: 05.2014. URL: https://www.iqwig.de/download/V12-02_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf. [Zugriff: 10.06.2014]. 2014.
28. Eisai. HALAVEN © 0,44 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.
29. Roche. Kadcyla®: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.
30. Buzdar, A. U., Ibrahim, N. K., Francis, D., Booser, D. J., Thomas, E. S. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3676-85.
31. Untch, M., Eidtmann, H., du Bois, A., Meerpohl, H. G., Thomssen, C. et al. Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer: results of a phase I trial. *European journal of cancer* 2004; 40(7): 988-97.
32. de Azambuja, E., Holmes, A. P., Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Di Cosimo, S. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(10): 1137-46.
33. German Breast Group (GBG). Clinicaltrials.gov/NCT01779479: Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Weekly Paclitaxel as Neo-adjuvant Treatment in Patients With Triple Negative or Luminal B/HER2 Normal BC (GENEVIEVE) [online]. Stand: 07.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779479?term=nct01779479&rank=1> [Zugriff: 23.04.2015]. 2014.

34. Hoffmann-La Roche. Clinicaltrials.gov/NCT02131064: A Study Comparing Kadcyla Plus Perjeta Treatment to Chemotherapy Combined With Herceptin Plus Perjeta in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02131064?term=nct02131064&rank=1> [Zugriff: 23.04.2015]. 2015.
35. West German Study Group. Clinicaltrials.gov/NCT01817452: A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Concurrent Taxane Chemotherapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR- Breast Cancer Within the ADAPT Protocol [online]. Stand: 07.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01817452?term=nct01817452&rank=1> [Zugriff: 23.04.2015]. 2014.
36. National Cancer Institute (NCI). Clinicaltrials.gov/NCT02003209: Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Estrogen Deprivation in Treating Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Operable or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02003209?term=nct02003209&rank=1> [Zugriff: 23.04.2015]. 2015.
37. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov/NCT01816594: NeoPHOEBE: Neoadjuvant Trastuzumab + BKM120 in Combination With Weekly Paclitaxel in HER2-positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 11.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816594?term=nct01816594&rank=1> [Zugriff: 23.04.2015]. 2014.
38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. Guideline No 81 [online]. Stand: 02.2009. 2009.
39. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of early breast cancer [online]. Stand: 09.2009. URL: <http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf> [Zugriff: 10.07.2015]. 2009.
40. Manchon, P., Borrás, J. M., Ferro, T., Espinas, J. A. Breast Cancer OncoGuia. Clin Transl Oncol 2010; 12(2): 113-138.
41. Cancer Care Ontario (CCO). The Role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2011. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13886> [Zugriff: 10.07.2015]. 2011.

42. Cancer Care Ontario (CCO). The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer [online]. Stand: 09.2011. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13890> [Zugriff: 10.07.2015]. 2011.
43. Kaufmann, M., Morrow, M., von Minckwitz, G., Harris, J. R. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer: Consensus Recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010; 116(5): 1184-1191.
44. Berruti, A., Generali, D., Kaufmann, M., Puztai, L., Curigliano, G. et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011; 2011(43): 147-151.

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

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Der Anteil von Männern an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt unter 1 %. [3, 4] Mit einer Prognose von über 75.000 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2014 ist Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (RKI Prognose für das Jahr 2014). [4] Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritte in der Behandlung von Patienten in frühen und in fortgeschrittenen Stadien, ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2013 sind 17.853 Frauen daran verstorben. [4, 5]

Das **Brustkrebsrisiko** nimmt mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. [4] Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Jede vierte betroffene Frau ist bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. [4] Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren wie z.B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine Hormonersatztherapie 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. [6, 7] Bei 5 – 10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind u.a. die Gene BRCA1 und BRCA2 zu nennen, deren Mutation risikosteigernd auf die Entstehung eines

Mammakarzinoms wirkt. Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. [1, 8-10]

Die Diagnose eines Mammakarzinoms stellt unabhängig vom Schweregrad eine schwere Belastung für Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, vor oder nach einer Operation, als auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischem Dysstress führen. [11-14]

Das **klinische Bild des Brustkrebses** ist sehr variabel. Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust. [15] Erst im metastasierten Stadium treten klassische Symptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmte Organe in Erscheinung. [1] Das entzündliche Mammakarzinom, eine sehr aggressive Form des Brustkrebses, kann sich initial durch eine rein lokale Symptomatik manifestieren.

Das **Mammakarzinom wird generell in vier Stadien eingeteilt**. Diese Einteilung erfolgt nach Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür sind die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-5) und die darauf aufbauende Stadieneinteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (Tabelle 3-6). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. [16]

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [8]

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	<p>Carcinoma in situ</p> <p>Tis Duktales Carcinoma in situ (DCIS)</p> <p>Tis Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)</p> <p>Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)</p>
T1	<p>Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser</p> <p>T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser</p> <p>T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser</p> <p>T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser</p> <p>T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser</p>
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis 5 cm
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	<p>Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut</p> <p>Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.</p> <p>T4a Mit Ausdehnung auf die Brustwand</p> <p>T4b Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust</p> <p>T4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam</p> <p>T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom</p>
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	<p>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</p> <p>N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert</p> <p>N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen</p>
N3	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 supraclaviculären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraclaviculären Lymphknoten N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pTNM	wie TNM-Klassifikation postoperativ / nach pathologischer Untersuchung
yTNM	wie TNM-Klassifikation nach Behandlung

Tabelle 3-6: UICC-Stadien für das Mammakarzinom [8]

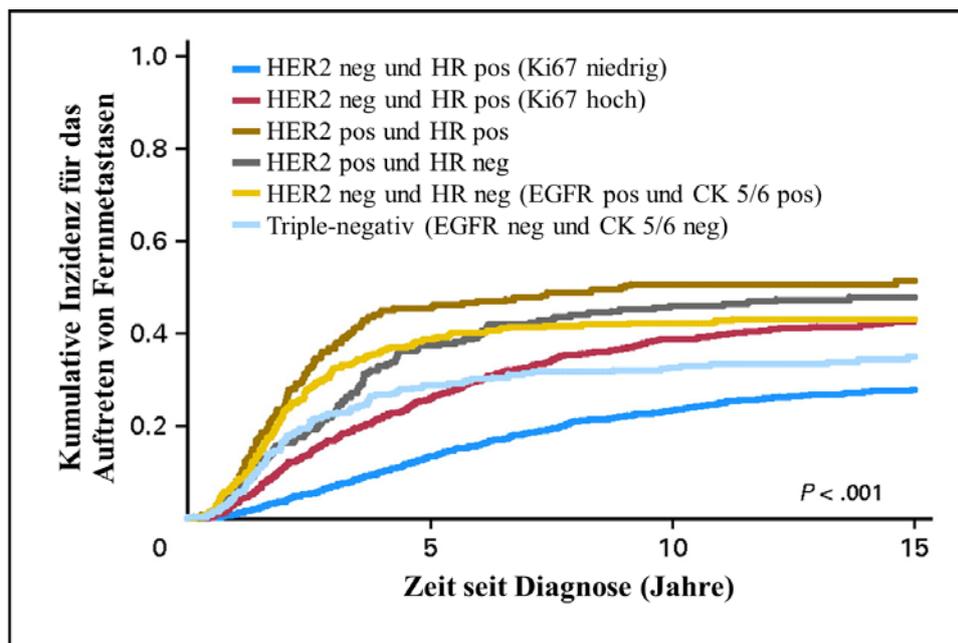
Stadium		T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1 mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1 mic, T1	N1mic	M0
Stadium II	A	T0, T1 mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

Neben Tumorgröße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen beeinflussen weitere Tumoreigenschaften die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes erhoben und finden bei der Auswahl insbesondere einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. [8, 9, 17-19]

Erkenntnisse der Molekularbiologie haben gezeigt, dass das Mammakarzinom keine einheitliche Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. Es wird zunehmend

deutlich, dass die klinische und biologische Heterogenität des Mammakarzinoms korrelieren. [20, 21] Die Arbeiten von Perou und Sørlie zeigen, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. [22, 23] Diese sogenannten intrinsischen Subtypen werden maßgeblich über den zuvor genannten ER-, PR- und HER2-Status determiniert. Bei der HER2-Überexpression handelt es sich sowohl um einen prognostischen als auch um einen prädiktiven Marker. Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zeigen HER2-positive Tumore eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate sowie ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung (siehe Kurven zu „HER2 pos“ in Abbildung 3-1), was in einer deutlich schlechteren Prognose für die Patienten resultiert. [20, 24-37]

Gleichzeitig besteht beim HER2-positiven Brustkrebs die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die einen entscheidenden positiven Einfluss auf die Prognose haben kann. Studien haben 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. [38-41] Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. [42]



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

Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen [37]

Die HER2-Expression ist invers mit der Expression der Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren assoziiert. [43] Dennoch sind etwa die Hälfte aller HER2-positiven Mammakarzinome auch Hormonrezeptor (HR)-positiv, ein Zehntel aller HR-positiven Tumore zeigt

gleichzeitig eine HER2-Überexpression. [44-46] Eine fehlende ER-Expression ist mit schnell proliferierenden Tumoren assoziiert, die dadurch relativ gut auf eine Chemotherapie ansprechen. [44, 47, 48]

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

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DKG gilt der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein positiver FISH / CISH-Test (HER2 / CEP17-Quotient > 2,2 oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl > 6 pro Kern) vorliegt. [8]

Ein IHC-Score 3+ besteht, wenn eine gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen vorliegt. [8] Die AGO-Leitlinie definiert den IHC-Score von 3+ bereits bei Vorhandensein von > 10 % stark gefärbten invasiven Zellen in Analogie zu den amerikanischen Empfehlungen. [49, 50]

Für den initialen Test können IHC oder FISH / CISH angewendet werden. [51] Eine vorrangige Bestimmung des HER2-Status mittels IHC erlaubt die klare Unterscheidung von Patienten mit HER2-positiven Tumoren (IHC 3+) und solchen mit HER2-negativer Erkrankung (IHC 0 / 1+). IHC 2+ Tumoren (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden (Abbildung 3-2). Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden.

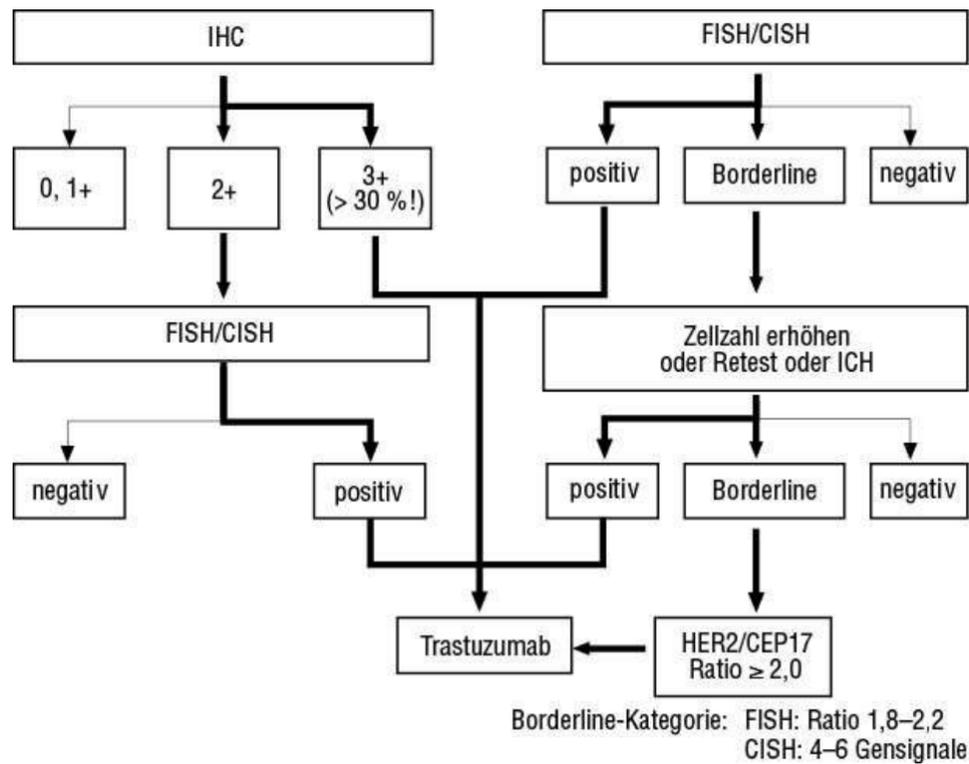


Abbildung 3-2: Aktuell empfohlener HER2-Testalgorithmus [8]

Zielpopulation

Etwa 15 % der Patienten mit primärem Brustkrebs haben eine Überexpression von HER2. [52] Damit ist der Anteil an HER2-positiven Tumoren im kurativen Setting etwas geringer ausgeprägt, als im metastasierten Setting, in dem er bei 18-20 % liegt. [20, 24, 25] Patienten mit HER2-positiver Erkrankung sind im Mittelwert 50 Jahre alt und damit ca. 5 Jahre jünger (Abbildung 3-3) als der durchschnittliche Brustkrebspatient und als Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. [53-55] Zudem entwickeln sie häufiger und schneller ein Rezidiv (3,3-fach erhöhtes Risiko) und sterben früher (6,9-fach erhöhtes Risiko). [16, 53-56]

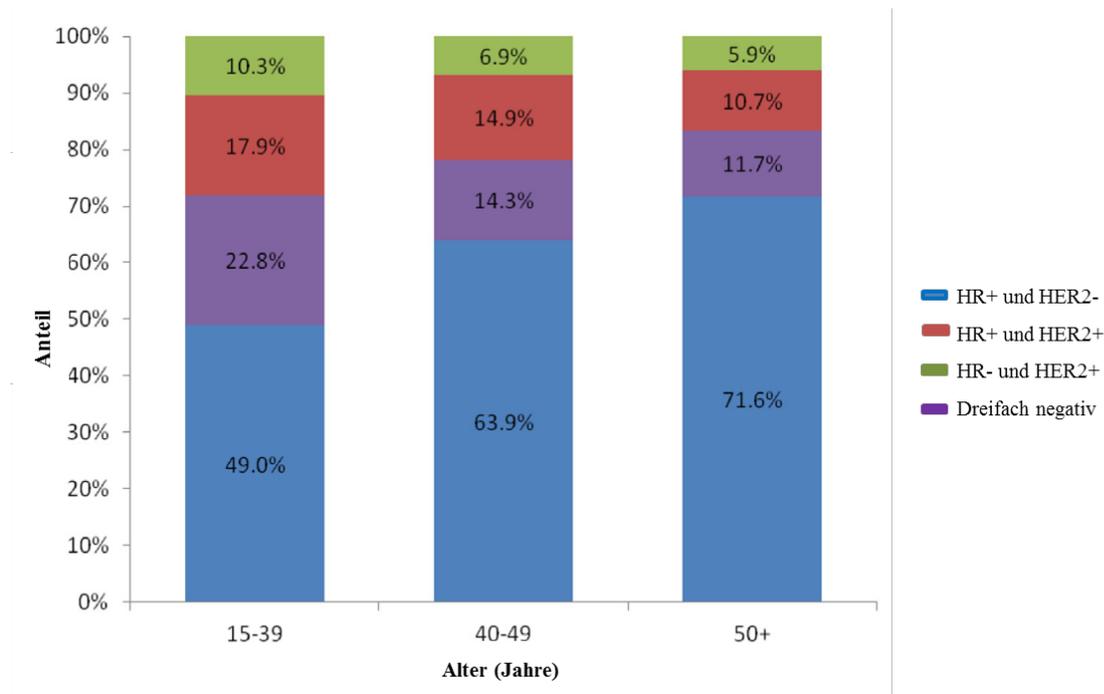


Abbildung 3-3: Anteil der Brustkrebssubtypen nach Altersgruppen (Kalifornische Frauen, 2005-2009). [53]

Zur Zielpopulation gehören laut Zulassung Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Die drei Risikopopulationen stellen sich wie folgt dar (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Neoadjuvante Behandlung des invasiven Brustkrebses nach Stadien aufgeteilt [50, 57, 58]

Bezeichnung	UICC-Stadium	TNM-Stadium			Operabel bei Diagnose	Neoadjuvante Therapie indiziert	
		T	N	M			
Operabel oder EBC	I	1	0	0	Ja	Nein	
	IIA	0	1	0			
		1	1	0			
		2	0	0			
	IIB	2	1	0		Nein	Für große Tumore, um BCS zu ermöglichen
		3	0	0			
Inoperabel oder LABC	IIIA	0	2	0			
		1	2	0			
		2	2	0			
Operabel oder EBC		3	1	0	Ja		
Inoperabel und / oder LABC	IIIB	3	2	0	Nein	Ja	
		4 ^a	0	0	ja		
		4 ^a	1	0			
		4 ^a	2	0	Nein		
	IIIC	Alle T ^a	3	0			
Metastasiert	IV	Alle T ^a	Alle N	1		Nein ^b	

BCS: *Breast Conserving Surgery* (Brusterhaltende OP), EBC: *Early Breast Cancer* (primärer Brustkrebs), LABC: *Locally Advanced Breast Cancer* (lokal fortgeschrittener Brustkrebs), TNM: *T(umor) N(odes) M(etastasis) Classification of Malignant Tumours*

a: Entzündlicher Brustkrebs wird immer als T4 klassifiziert und kann somit ins Stadium IIIB, IIIC oder IV fallen.

b: Systemische Therapie erforderlich, aber eine Operation ist üblicherweise nicht indiziert.

Wurde modifiziert Basierend auf der NCCN Leitlinie [50], der ESMO Leitlinie [57] und der St. Gallen Consensus Conference Leitlinie [58]

Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko umfassen alle Patienten mit einer Tumorgöße > 2 cm (pT2), da diese im Vergleich zu T1-Tumoren ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv aufweisen. [49, 50, 59-62] Dies geht zugleich mit einer geringeren relativen Gesamtüberlebensrate einher. [16] Entsprechend umfasst die Population alle Patienten der Stadien pT2–3 N0–1, M0 (Stadium IIA – IIIA). Diese haben eine Inzidenz von etwa 32,5 % (pT2 ~28,6 % und pT3 ~3,9 %) aller Brustkrebspatienten, wobei diese Angaben jeweils 3,8 % bzw. 12,6 % Anteile Patienten mit M1 einschließen. [59] Das Durchschnittsalter der Patienten liegt, unabhängig vom HER2-Status, bei 64,7 - 66,4 Jahren. HER2-positive Patienten sind jünger als HER2-negative Patienten. [54, 55] Der Anteil der HER2-positiven Pa-

tienten beläuft sich auf etwa 11,8 % bis 12,8 % (Tabelle 3-8). Zusätzlich zur Tumorgroße sind ein positiver Nodalstatus, ein negativer Hormonrezeptorstatus und ein hohes Grading weitere prognostische Risikofaktoren, die einen Einfluß auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben haben. [49, 63] Diese Risikofaktoren und weitere patientenspezifische Faktoren wie z.B. Alter und ECOG-Status spielen bei der Therapiewahl eine Rolle. Allerdings existiert bis dato keine spezifisches Therapieregime für Patienten, für die ein hohes Rezidivrisiko angenommen wird.

Tabelle 3-8: Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahrgangskohorten 2007 bis 2010 (n = 14.121) [59]

pT-Kategorie	Alter (Mittelwert) Jahre	pN positiv %	G3 %	Rezeptornegativ %	HER2/neu- Score 3+ %	Primär M1 %	
pTis	10,4	59,6	0	–	18,5	39,6	0
pT1	53,2	61,3	21,1	15,7	8,4	8,7	1,2
pT1a	3,7	61,2	7,5	8,6	9,1	15,6	1,7
pT1b	14,5	60,7	13,0	10,0	6,9	7,0	5,0
pT1c	35,0	61,5	25,9	18,9	9,0	8,7	1,4
pT2	28,6	64,7	45,9	34,6	13,3	11,8	3,8
pT3	3,9	66,4	69,8	38,6	17,9	12,8	12,6
pT4	3,5	75,3	72,2	46,3	16,9	14,8	28,8
Gesamt	100,0	62,8	29,6	24,0	11,5	12,3	3,2

Aufgrund ihrer Größe sind Tumoren ≥ 2 cm schwieriger zu operieren als pTis- und pT1-Tumoren. Mit zunehmender Invasivität des Tumors sinken die relativen 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten. Die relative Überlebensrate setzt das Überleben Erkrankter in Relation zum Überleben der allgemeinen Bevölkerung. Bei pT1-Tumoren beträgt die Rate 98,4 %, bei pT2-Tumoren 87,5 % und bei pT3-Tumoren 76,5 % (Tabelle 3-9). [16] In Kombination mit positivem Lymphknotenbefall reduzieren sich die relativen 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei Patienten mit pT2 N+ M0 weiter auf 66,3 % bzw. bei Patienten mit pT3 N+ M0 auf 54,6 % (Tabelle 3-10). Das mediane Gesamtüberleben liegt bei > 10 Jahren.

Die neoadjuvante Therapie kann durch Verkleinerung des Tumors ein Downstaging ermöglichen. Diese Verbesserung der operativen Ausgangssituation geht mit einer verbesserten Prognose einher. Bei großen operablen Mammakarzinomen spricht die AGO eine Empfehlung für die neoadjuvante Therapie aus (Oxford LoE 1b, AGO +). [49]

Tabelle 3-9: Beobachtetes (beob.) und relatives (rel.) Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) nach pTNM im Zeitraum 1998-2012 (N=21 469) – Teil 1 [16]

Jahre	pTNM													
	pT1N0M0 n=8493		pT2N0M0 n=3123		pT3N0M0 n=186		pT4N0M0 n=156		pT1NXM0 n=526		pT2NXM0 n=413		pT3NXM0 n=50	
	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	99.5	100.5	98.3	100.0	96.1	98.7	92.9	97.7	95.8	100.4	89.5	97.1	83.5	92.6
2	98.8	100.9	96.4	99.7	89.6	94.3	76.2	84.6	89.7	98.8	80.5	95.0	62.4	75.5
3	97.7	100.9	92.8	97.7	84.8	91.8	68.8	79.8	85.7	99.2	68.6	88.5	55.3	75.6
4	96.3	100.7	90.2	96.7	80.2	88.7	60.4	73.7	81.1	98.2	57.4	80.3	44.5	65.3
5	95.1	100.7	86.3	94.2	74.3	84.9	54.5	69.3	76.8	97.4	49.7	75.4		
6	93.5	100.3	83.1	92.4	72.0	83.6	49.7	65.7	72.1	95.3	41.6	68.8		
7	91.5	99.5	79.4	90.1	66.9	79.3	43.7	59.2	67.0	92.2	34.7	62.2		
8	90.0	99.3	77.7	89.9	64.2	77.6	42.1	57.8	61.8	88.7	26.7	51.7		
9	88.3	98.9	75.2	88.6	62.4	76.8	38.1	54.1	57.6	85.7	20.5	42.2		
10	86.4	98.4	72.8	87.5	60.2	76.5			55.3	84.9	17.8	38.8		
11	84.4	97.8	68.7	84.4	60.2	76.4			52.5	84.1				
12	82.6	97.4	66.2	83.4					48.9	81.1				
13	79.7	95.7	63.3	81.1					45.2	78.0				
14	78.1	95.5	61.0	79.3										
15			59.3	76.9										

Tabelle 3-10: Beobachtetes (beob.) und relatives (rel.) Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) nach pTNM im Zeitraum 1998-2012 (N=21 469) – Teil 2 [16]

Forts.	pTNM													
	pT4NXM0 n=108		pT1N+M0 n=2709		pT2N+M0 n=3137		pT3N+M0 n=482		pT4N+M0 n=482		pT_N_M1 n=1604		o.n.A. n=2212	
Jahre	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	70.8	78.4	99.5	100.5	97.3	98.8	96.4	98.0	87.0	90.6	70.7	72.3	92.1	94.1
2	54.5	66.4	97.3	99.3	92.7	95.4	88.9	91.9	71.9	77.8	51.2	53.4	84.6	88.1
3	42.5	57.5	94.6	97.5	87.0	90.9	81.3	85.6	59.5	66.6	38.2	40.6	77.1	81.5
4	36.8	54.1	92.0	96.0	80.9	85.9	74.2	79.3	49.5	57.3	29.1	31.5	71.0	76.0
5	35.1	56.5	90.0	95.0	75.0	80.9	68.1	73.7	41.1	49.2	21.4	23.5	64.7	70.3
6			87.3	93.4	71.0	77.9	64.3	70.7	33.5	41.3	17.0	19.0	61.8	68.1
7			84.5	91.6	66.8	74.4	59.4	66.1	29.9	38.0	13.6	15.6	57.7	64.3
8			82.3	90.4	62.2	70.4	55.7	62.6	27.5	36.3	11.7	13.4	53.5	60.5
9			80.6	89.8	59.2	68.1	53.5	60.6	25.4	33.9	10.6	12.4	50.9	58.1
10			76.7	86.8	56.7	66.3	47.1	54.6	23.1	31.7	9.0	10.8	47.5	55.0
11			74.7	85.6	53.4	63.3	47.1	53.9	20.2	28.1	7.5	9.1	46.1	53.9
12			71.6	83.4	51.9	62.9	44.0	51.1					42.8	50.8
13			68.8	81.1	49.2	60.7	44.0	49.9					40.7	48.5
14					48.1	60.1							40.7	47.9
15					46.5	58.4								

Der **lokal fortgeschrittene Brustkrebs** umfasst Tumoren, die als pT2–3, N2 oder N3, M0 oder pT4a–c, alle N, M0 (Stadium IIIA - IIIC) klassifiziert wurden. [64] Diese sehr breit gefächerte Risikopopulation kann insgesamt bis zu 36 % aller Brustkrebspatienten

ausmachen. Allerdings überschneiden sich die angegebene Inzidenzraten mit der des frühen Brustkrebses, da für die Inzidenzraten nur das T-Stadium berücksichtigt wurde.

Patienten mit **frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko** umfassen alle Patienten mit einer Tumorgöße > 2 cm (pT2), da diese im Vergleich zu T1-Tumoren ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv aufweisen. [49, 50, 59-62] Dies geht zugleich mit einer geringeren relativen Gesamtüberlebensrate einher. [16] Entsprechend umfasst die Population alle Patienten der Stadien pT2–3 N0–1, M0 (Stadium IIA – IIIA). Diese haben eine Inzidenz von etwa 32,5 % (pT2 ~28,6 % und pT3 ~3,9 %) aller Brustkrebspatienten, wobei diese Angaben jeweils 3,8 % bzw. 12,6 % Anteile Patienten mit M1 einschließen. [59] Das Durchschnittsalter der Patienten liegt, unabhängig vom HER2-Status, bei 64,7 - 66,4 Jahren. HER2-positive Patienten sind jünger als HER2-negative Patienten. [54, 55] Der Anteil der HER2-positiven Patienten beläuft sich auf etwa 11,8 % bis 12,8 % (Tabelle 3-8). Zusätzlich zur Tumorgöße sind ein positiver Nodalstatus, ein negativer Hormonrezeptorstatus und ein hohes Grading weitere prognostische Risikofaktoren, die einen Einfluß auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben haben. [49, 63] Diese Risikofaktoren und weitere patientenspezifische Faktoren wie z.B. Alter und ECOG-Status spielen bei der Therapiewahl eine Rolle. Allerdings existiert bis dato keine spezifisches Therapieregime für Patienten, für die ein hohes Rezidivrisiko angenommen wird.

Patienten mit pT4-Tumoren umfassen ca. 3,5 % aller Tumoren, wobei auch hier 28,8 % Patienten mit M1 Stadium enthalten sind, die nicht der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers (M0) entsprechen.

Das Durchschnittsalter dieser Risikopopulation beläuft sich auf etwa 64,7 bis 75,3 Jahre, je nach pT-Status. HER2-positive Patienten sind jedoch generell jünger als HER2-negative Patienten. [54, 55] Darunter finden sich 11,8 – 14,8 % HER2-positive Patienten. Lokal fortgeschrittene Tumoren können aufgrund der Ausdehnung und der Invasion in Brustwand, Rippen oder umgebende Muskeln bereits inoperabel sein. Mit zunehmendem pT- und Lymphknoten-Status sinken die Gesamtüberlebensraten. Bei Patienten mit pT4 N0 M0 beträgt die relative 9-Jahres-Gesamtüberlebensrate 54,1 %, bei zusätzlichem Nodalbefall (pT4 N+ M0) lediglich 33,9 % (Tabelle 3-10). Aufgrund ihrer Größe sind Tumoren ≥ 2 cm schwieriger zu operieren als pTis- und pT1-Tumoren. Mit zunehmender Invasivität des Tumors sinken die relativen 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten. Bei pT1-Tumoren beträgt die Rate 98,4 %, bei pT2-Tumoren 87,5 % und bei pT3-Tumoren 76,5 % (Tabelle 3-9). [16] In Kombination mit positivem Lymphknotenbefall reduzieren sich die relativen 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei Patienten mit pT2 N+ M0 weiter auf 66,3 % bzw. bei Patienten mit pT3 N+ M0 auf 54,6 % (Tabelle 3-10). Das mediane Gesamtüberleben liegt bei > 10 Jahren.

Die neoadjuvante Therapie kann durch Verkleinerung des Tumors ein Downstaging ermöglichen. Diese Verbesserung der operativen Ausgangssituation geht mit einer verbesserten Prognose einher. Bei großen operablen Mammakarzinomen spricht die AGO eine Empfehlung für die neoadjuvante Therapie aus (Oxford LoE 1b, AGO +). [49]

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (hier definiert als T4a-T4c) beträgt 6,4 Jahre. [65] Aufgrund der schlechten Prognose eignet sich auch bei diesen Patienten eine neoadjuvante Behandlung, um durch frühestmöglichem Beginn der systemischen Therapie den weiteren Progress zu stoppen und bei inoperablen Tumoren Operabilität zu ermöglichen. Die AGO-Leitlinie empfiehlt hier in Abhängigkeit von der Operabilität die neoadjuvante Behandlung (AGO ++, Oxford LOE 1c bzw AGO +, Oxford LOE 1b). [49]

Der **entzündliche Brustkrebs** (pT4d, alle N, M0, Stadium III/IV) wird als eigenes klinisch-pathologisches Krankheitsbild gesehen. Hierzu gehören auch Erytheme, Ödeme und i. d. R. kutane Lymphgefäßinvasionen. Die Inzidenz beträgt unabhängig von der ethnischen Herkunft ca. 1 - 2,5 % aller Brustkrebspatienten. [65-67] In der kaukasischen Bevölkerung ist die Inzidenz mit 2,2 % etwas geringer, als in der schwarzen Bevölkerung. Sie hat jedoch auch in der kaukasischen Bevölkerung in den letzten Jahren zugenommen (Tabelle 3-11).

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 58,1 Jahren. Patienten mit entzündlichem Brustkrebs sind somit, unabhängig vom HER2-Status, bei Diagnosestellung im Durchschnitt jünger als Patienten mit anderen Manifestationen. [54, 55, 65, 67]

Tabelle 3-11: Inzidenzraten zum entzündlichen Brustkrebs modifiziert aus [65]

Altersadjustierte Inzidenzrate (pro 100.000 Lebensjahre weiblicher Patienten) in 3-Jahres-Intervallen	
3-Jahres-Intervalle	IBC in kaukasischer Bevölkerung in % (95 % CI)
1988 – 1990	2,0 (1,8 – 2,2)
1991 – 1993	2,3 (2,1 – 2,4)
1994 – 1996	2,4 (2,2 – 2,5)
1997 – 1999	2,5 (2,3 – 2,6)
Chi squared test of trend	p < 0.001
CI = <i>Confidence Interval</i> , IBC = <i>Inflammatory Breast Cancer</i>	

Die Überexpression von HER2 wird beim entzündlichen Brustkrebs 30 – 50 % häufiger vorgefunden, als bei nicht-entzündlichen Tumoren. [68-70]

Patienten mit entzündlichem Brustkrebs sind in den initialen Phasen bei symptomfreiem Verlauf klinisch oft schwer zu diagnostizieren. Dennoch kann es sehr früh zu Schmerzen und einer raschen Progression kommen. Etwa 30 % der Patienten sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert. [71] Durch die sehr häufig assoziierte dermale Lymphgefäßinvasion haben diese Tumoren eine Tendenz zur frühen Fernmetastasierung. Oft ist hiervon das zentrale Nervensystem betroffen. Trotz multimodaler Behandlungsoptionen haben diese Patienten mit einem krankheitsfreien Überleben von unter 2,5 Jahren die schlechteste Prognose und mit einem medianen Gesamtüberleben von weniger als 4 Jahren insgesamt die geringste Gesamtüberlebensrate (Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren von 30 – 40 %). [65, 67, 72] Die Leitlinie der AGO empfiehlt aufgrund des aggressiven Verlaufs eine Mastektomie (AGO++)

Oxford LoE 2c) sowie eine neoadjuvante Therapie (AGO++ Oxford LOE 2b), um Mikro-metastasen möglichst frühzeitig zu behandeln. [49]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Brustkrebs ist nicht nur die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen in Deutschland, sondern verursacht auch die meisten krebsbedingten Todesfälle. [4, 5] Wird die Erkrankung in einem Stadium diagnostiziert, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind, erfolgt die Behandlung mit kurativer Zielsetzung.

Die kurative Behandlung ist auch das Therapieziel für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, welche die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers darstellen. Die Therapie des primären Brustkrebses basiert auf der operativen Entfernung des Tumors im Gesunden, ergänzt durch eine medikamentöse Behandlung und ggf. durch postoperative Radiotherapie. [73] Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird je nach Tumorcharakteristika in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Anti-HER2-Therapie oder einer Kombination dieser Therapien durchgeführt (LoE: Ia, GoR: A). [8, 49, 73] Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig (LoE: Ia, GoR: 0). [8] Die neoadjuvante Therapie hat den Vorteil, dass sie die Rate an brusterhaltenden Therapien erhöhen (LoE 1a, GoR A AGO ++; LoE: Ia, GoR: 0). [8, 49, 73] und nicht-operable in operable Tumore überführen kann. Die brusterhaltende Therapie sollte - unter Berücksichtigung der Kontraindikationen - die bevorzugte Operationsmethode sein. [73]

Bei HER2-Positivität ist eine HER2-gerichtete Therapie indiziert (Ausnahme: Kontraindikationen). HER2-Positivität ist generell mit einer ungünstigeren Prognose und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert und ist der determinierende Faktor der Therapieentscheidung (LoE:Ia, GoR: A). [8, 35, 74-77] Das HER2-positive Mammakarzinom stellt eine eigenständige Erkrankung dar, die mit einem bis zu 3,3-fach erhöhten Rezidivrisiko und einem bis zu 6,9-fach höheren Sterberisiko im Vergleich zu HER2-negativem Brustkrebs verbunden ist. [56] Von den Patienten mit HER2-positiven Tumoren ist bei jenen mit entzündlichem Brustkrebs, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko mit einer frühen Metastasierung zu rechnen. [38, 73, 74, 78, 79] Eine möglichst effektive neoadjuvante zielgerichtete duale Anti-HER2-Blockade mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab, ist für dieses Patientenkollektiv besonders wichtig. Zusätzlich ist eine gleichzeitige Reduktion der durch zytotoxische Kombinationstherapien bedingten Nebenwirkungen wünschenswert.

Zur Therapie von Patienten mit HER2-Überexpression stehen zielgerichtete, spezifisch gegen den HER2-Rezeptor ausgerichtete Medikamente zur Verfügung. Die einzige in diesem im

neoadjuvanten Setting zugelassene Anti-HER2-Therapie ist der monoklonale Antikörper Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie. [80] Nationale und internationale Leitlinien empfehlen für eine neoadjuvante Therapie bei HER2-Positivität aufgrund der bestehenden Evidenz einheitlich Trastuzumab Roche (LoE 1b, GoR B, AGO +; LoE GCP). [8, 49, 81] Der Tyrosinkinaseinhibitor (EGFR und HER2) Lapatinib besitzt keine Zulassung im neoadjuvanten Setting. In der aktuellen AGO-Leitlinie 2015 wird Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie aufgrund der unterlegenen Evidenz in der Monotherapie nicht empfohlen und in der Kombinationstherapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie nur in individuellen Fällen eingesetzt (LoE 1a, GoR B - bzw. LoE 1a B +/-). [49] In der nationalen S3-Leitlinie wird Lapatinib im neoadjuvanten Setting ebenso wenig berücksichtigt, wie in der aktuellen amerikanischen NCCN-Leitlinie. [8, 50]

Hinsichtlich des Tumorstadiums / Tumortyps gibt es Unterschiede zwischen den Empfehlungen zu Trastuzumab Roche. [8, 17, 49, 82-84] In der Regel umfassen jedoch alle Empfehlungen Hochrisikotumore, insbesondere inoperable und entzündliche Mammakarzinome, und Tumore, bei denen durch die neoadjuvante Behandlung eine brusterhaltende Operation erreicht werden kann. [8, 49, 50, 73]

Neoadjuvante Behandlung

Die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie wird aufgrund der Komplexität von Diagnostik und Behandlung in einem zertifizierten Brustzentrum im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards getroffen. Nach Erstdiagnose wird dem Patienten Tumorgewebe mithilfe einer Stanzbiopsie entnommen und nach histologischem Tumortyp und Differenzierungsgrad klassifiziert. Außerdem wird der Patient hinsichtlich lokaler Ausdehnung des Primärtumors, regionärem Lymphknotenbefall und Metastasierung untersucht. Zur Diagnostik gehören auch die Bestimmung von HER2-Status, Hormonrezeptorstatus, verschiedenen Proliferationsmarkern und Proteinen. Das Tumorbett sollte bereits bei der prätherapeutischen Stanzbiopsie mithilfe eines Clips markiert werden, da der ursprüngliche Tumorherd zu einem späteren Zeitpunkt im Fall einer pathologischen Komplettremission schwerer zu identifizieren ist (k. A. zu LoE/GoR). [8]

Die neoadjuvante Therapie ist die frühestmögliche Option für eine systemische Behandlung des primären Mammakarzinoms. In diesem Setting kann das Ansprechen des Tumors vor der Operation beurteilt und die Behandlung ggf. angepasst werden. In der adjuvanten Behandlungsphase ist dies nicht mehr möglich, da nach der Operation idealerweise kein Tumor mehr vorhanden sein sollte. [85] Spricht der Tumor auf die Behandlung an, kann die neoadjuvante Therapie bei primär inoperablen Tumoren Operabilität ermöglichen sowie bei großen Tumoren das Ausmaß des Eingriffs minimieren bzw. zu verbessern und zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Operationen führen (LoE 1b, GoR A, AGO ++). [49] Zudem werden Mikrometastasen früh eradiziert und eine weitere Streuung verhindert. [86, 87]

Während der neoadjuvanten Therapie werden engmaschige Kontrollen durch Tastuntersuchung, Ultraschall und Mammographie durchgeführt. Eine Kontrolle der Wirksamkeit empfiehlt sich nach zwei applizierten Chemotherapiezyklen. [8] Im Anschluss an die neoadjuvan-

te Therapie sollte der erzielte Effekt der Tumorverkleinerung oder Tumoreradikation für die Operation genutzt werden und der Exzisionsumfang in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Bei radiologisch kompletter Remission empfiehlt die S3-Leitlinie eine Exzision der ehemaligen Tumorlokalisierung, um zu prüfen, ob im Tumorbett noch vitale Tumorzellen vorhanden sind (k. A. zu LoE/GoR). [8] Die prognostisch wertvollste Information über den Effekt der neoadjuvanten Therapie und die Prognose liefert die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate in Bezug auf die pathologische Komplettremission. Die Ermittlung der pCR ist Standard im klinischen Alltag, weil sie den Effekt der neoadjuvanten Therapie sehr früh und unmittelbar abbildet und die Patienten bei Erreichen einer pCR nachweislich eine bessere Langzeitprognose haben. [41, 88, 89] Im Vergleich dazu ist die Beobachtung des krankheitsfreien Gesamtüberlebens oder Gesamtüberlebens bei vergleichsweise längeren klinischen Verläufen durch Folgetherapien sowie konkurrierende Risiken im weiteren Krankheitsverlauf beeinflusst und deshalb der Therapieerfolg im Alltag schwerer abzuschätzen.

Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt weitgehend analog zum Vorgehen bei primär operativer Therapie. [8] Allerdings ergeben sich durch die unterschiedlich ausgeprägte Tumorregrression Besonderheiten beim Zuschnitt und bei der Beurteilung der Größe des residuellen Tumors sowie der Resektionsränder. [8, 49, 90, 91]

Aktueller Therapiestandard

Die Prognose für Patienten mit primärem HER2-positivem Mammakarzinom hat sich mit Einführung von Trastuzumab Roche als zielgerichteter Anti-HER2-Therapie grundlegend verändert. [38, 39, 41] Eine Trastuzumab Roche-basierte Therapie ist heute sowohl in der adjuvanten, neoadjuvanten und im metastasierten Setting der Standard in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom (LoE 1b, GoR A, AGO ++; LoE: 1b, GoR: A; Kat 2a). [8, 49, 50] Durch den Einsatz von Trastuzumab Roche konnte in neoadjuvanten Studien die objektive Ansprechrate (ORR) und die Rate pathologischer Komplettremissionen signifikant und klinisch relevant erhöht werden. Dies resultierte in einer höheren Rate an brusterhaltenden Operationen und führte dazu, dass mehr Patienten fünf Jahre nach der Behandlung noch am Leben waren (HR = 0,66; 95 %-KI [0,43; 1,01]). [39, 41] Die brustkrebs-spezifische 5-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich signifikant (HR = 0,59 (95% CI 0,37 - 0,92)). [41] Die Vorteile zeigten sich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. HER2-positive Patienten mit negativem Hormonrezeptorstatus profitierten neoadjuvant deutlicher als Hormonrezeptor-positive Patienten. [38, 41] Dies ist biologisch plausibel und findet sich auch in der medizinischen Literatur wieder. [43-48]

Fünf Jahre nach Behandlung unterschied sich die Gesamtüberlebensrate für HER2-positive Patienten mit HER2-gerichteter Therapie in Kombination mit Zytostatika nicht mehr von der Rate HER2-negativer Patienten. [92]

Trotz dieser Fortschritte der vergangenen Jahre besteht ein therapeutischer Bedarf in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms, denn einige Patienten sprechen nicht auf die Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie an. [93, 94] Von den Patienten mit einem Therapieansprechen in der Neoadjuvanz erreichen nicht alle eine pathologische Komplettremission. Nicht jeder Patient mit einer pathologischen Komplettre-

mission wird brusterhaltend operiert, obwohl dies die bevorzugte Operationsmethode sein sollte. [73, 91] Etwa 75 % der Patienten bleiben durch die neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche kombiniert mit Chemotherapie rezidivfrei, jedoch verstirbt weiterhin jeder vierte Patient innerhalb von fünf Jahren. [41] Der therapeutische Bedarf besteht auch bei HER2-positiven Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus trotz Vorhandensein einer endokrinen Therapie, da diese alleine nur wenig Wirkung in diesem Patientenkollektiv zeigte. [95-97]

Der therapeutische Bedarf ist in diesem Therapiesetting mit kurativer Zielsetzung daher hoch.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pertuzumab

Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel ermöglicht durch die komplementäre Wirkung beider Antikörper eine umfassendere Blockade der Signalkaskaden und damit eine noch effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs (siehe auch Modul 2 von Pertuzumab). [98-100] Im metastasierten Setting hat sich die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab Roche und Docetaxel in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Langzeitüberleben als deutlich überlegen gezeigt. In der Phase III Zulassungsstudie CLEOPATRA führte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Trastuzumab Roche und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 6,1 Monate (HR 0,68; 95% CI, 0,58 - 0,80, $p < 0,0001$) und des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate (HR 0,68; 95% CI, 0,56 - 0,84; $P < 0,001$) - trotz Cross-overs. [42, 101] Ferner zeigte die CLEOPATRA Studie, dass sowohl Patienten mit negativem als auch mit positivem Hormonrezeptorstauts von der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab in Bezug auf das Gesamtüberleben statistisch signifikant profitierten (OS HR 0,61, 95% CI 0,47 – 0,81 bzw. HR 0,71, 95% CI 0,51 – 0,96). [42] Dieser Nutzen konnte in der Analyse der FDA bei über 12.000 Patienten bestätigt werden. [89] Es zeigte sich, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus, ein klarer Vorteil im Hinblick auf das Langzeitüberleben von HER2-positiven Patienten, die eine pCR erreichten. Im neoadjuvanten Setting führt die duale Blockade zu einer Verbesserung des klinischen Ansprechens und zu einer signifikant höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen bei vergleichbarer Verträglichkeit und Sicherheit. [40, 102] Daten zum Langzeitüberleben der Patienten von mehr als zehn Jahren infolge der dualen Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab Roche können derzeit noch nicht vorliegen, da die neoadjuvanten Studien erst vor wenigen Jahren initiiert wurden.

Die FDA hat Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs als Hochrisikopatienten eingestuft und aufgrund des therapeutischen Bedarfs Pertuzumab im September 2013 in einem beschleunigtem Zulassungsverfahren für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs (Durchmesser > 2 cm und / oder nodal-positiv) in der Neoadjuvanz zugelassen. [103] In den USA wurde die Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs (Durchmesser > 2 cm und / oder nodal-positiv) in der Neoadjuvanz im September 2013 zugelassen. In den amerikanischen NCCN-Leitlinien ist die Empfehlung der neoadjuvanten dualen Blockade mit Pertuzumab und

Trastuzumab Roche für die oben genannten Risikopatienten bereits mit dem Empfehlungsgrad 2a aufgenommen. [50]

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der neoadjuvanten Brustkrebstherapie ist wie folgt definiert:

"Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“ [104]

Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko werden den TNM-Stadien T2–3 N0–1 M0 zugeordnet, Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs den TNM-Stadien T2–3 N2–3 M0 und T4a–c alle N M0 und Patienten mit entzündlichem Brustkrebs den TNM-Stadien T4d N0-3 M0. [50] Entsprechend dieser Einteilung umfasst das gesamte Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie Patienten mit nicht fernmetastasierten T2, T3 und T4 Tumoren. Es bezieht sich auf Patienten mit primärem Brustkrebs, das Behandlungsziel ist kurativ. Patienten mit T1-Tumoren gehören aus Sicht von Roche nicht zum Anwendungsgebiet. Auch Patienten mit Fernmetastasen (M1) sind nicht Teil des Anwendungsgebietes, sie werden palliativ behandelt. Männer erkranken sehr selten an Brustkrebs. In den Jahren 2009 und 2010 wurden in Deutschland insgesamt nur 560 bzw. 610 Neudiagnosen verzeichnet (Tabelle 3-13). Da weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neudiagnosen Männer betreffen, werden Angaben zu männlichen Patienten in den folgenden Ausführungen nicht separat dargestellt. [4] In der finalen Berechnung der Populationsgröße werden sie jedoch berücksichtigt.

Prävalenz des Brustkrebses

Gemäß RKI lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurück liegt) in Deutschland Ende 2011 bei ca. 315.555 erkrankten Frauen (Tabelle 3-12). [105] Die Darstellung in der folgenden Tabelle hebt auf die Brustkrebserkrankten insgesamt ab und berücksichtigt nicht die einzelnen Stadien.

Tabelle 3-12: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2009 – 2011

Altersgruppen	2009		2010		2011	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0 – 44	69	25.105	78	24.853	74	24.368
45 – 54	181	55.764	167	57.817	168	59.078
55 – 64	443	70.217	430	72.621	414	74.182
65 – 74	743	83.500	793	86.538	816	87.295
75 +	666	67.457	725	68.949	800	70.632
5-Jahres-Prävalenz	2.102	302.043	2.193	310.778	2.272	315.555
Quelle: RKI 2015 [105]						

Die Altersgruppen > 55 Jahre weisen die höheren 5-Jahres-Brustkrebsprävalenzen auf.

Inzidenz des Brustkrebses

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) liefert die aktuellsten Zahlen zur Brustkrebsinzidenz und verzeichnete im Jahr 2011 insgesamt 67.482 neu erkrankte Patienten in Deutschland. [106] Eine aktuelle Prognose des RKI geht für das Jahr 2014 von 75.200 Neuerkrankungen aus. [4] Durch das im Jahr 2005 eingeführte Mammographie-Screening wurden Tumoren identifiziert, die sonst unentdeckt geblieben oder erst in einem späteren Stadium diagnostiziert worden wären. Aus diesem Grund ist bei der Betrachtung der Inzidenz anzunehmen, dass sich die Werte durch das Mammographie-Screening erhöht haben. Hierauf verweist auch das RKI. [4] Dieser Effekt des Mammographie-Screenings wird in den kommenden Jahren voraussichtlich wieder abnehmen.

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2010 bei 64 Jahren (Tabelle 3-13). Die Altersgruppe der 65–69-Jährigen war am häufigsten von Brustkrebs-Neuerkrankungen betroffen (Tabelle 3-14). [4, 106]

Tabelle 3-13: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 [4]

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	560	73.340	610	70.340	600	75.200
rohe Erkrankungsrate ¹	1,4	175,7	1,5	168,9	1,5	182,5
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	1,0	125,6	1,1	119,6	1,0	123,3
mittleres Erkrankungsalter ³	69	64	69	64		
Sterbefälle	131	17.066	107	17.466		
rohe Sterberate ¹	0,3	40,9	0,3	41,9		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,2	24,0	0,2	24,0		
5-Jahres-Prävalenz	2.300	301.500	2.300	307.800		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴			61 (42-74)	79 (78-80)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴			74 (51-88)	87 (86-88)		

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

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

Tabelle 3-14: Geschätzte altersspezifische Brustkrebs-Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000) für Deutschland [106]

Altersgruppe	2009				2010				2011			
	Männlich		weiblich		männlich		weiblich		männlich		weiblich	
	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹
0-4	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
5-9	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
10-14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
15-19	0	0,00	2	0,10	0	0,00	4	0,21	0	0,00	2	0,11
20-24	0	0,00	26	1,09	0	0,00	37	1,53	0	0,00	48	1,99
25-29	0	0,00	241	9,79	0	0,00	227	9,30	0	0,00	256	10,49
30-34	0	0,00	656	28,19	4	0,18	633	26,79	0	0,00	736	30,49
35-39	11	0,39	1.699	63,65	4	0,17	1.559	61,95	9	0,35	1.441	59,93
40-44	11	0,30	3.850	113,37	17	0,50	3.875	117,50	2	0,07	3.548	111,60
45-49	26	0,74	6.200	181,52	19	0,54	6.287	181,63	11	0,30	6.187	177,63
50-54	28	0,94	7.769	262,04	13	0,42	7.565	248,72	35	1,09	7.628	243,65
55-59	41	1,53	8.202	300,82	58	2,16	7.602	276,42	35	1,27	7.065	254,47
60-64	76	3,61	8.717	401,95	76	3,44	7.857	345,18	56	2,39	8.069	332,20
65-69	122	5,05	11.357	436,15	96	4,31	9.606	399,44	68	3,38	8.236	376,90
70-74	126	5,90	8.114	325,00	114	5,13	8.212	316,32	112	4,87	8.033	302,09
75-79	69	5,35	5.988	342,03	91	6,68	6.076	336,50	91	6,28	6.463	342,02
80-84	52	6,41	4.910	334,79	50	5,80	4.792	326,66	68	7,50	4.654	318,61
85+	22	4,49	5.094	376,84	28	5,51	5.279	377,99	31	5,55	5.116	355,01
Total/Rohe Rate	584	1,51	72.825	175,54	572	1,48	69.611	167,85	517	1,34	67.482	162,83
¹ Raten pro 100.000 Einwohner												

Mortalität bei Brustkrebs

In Deutschland ist Brustkrebs bei Frauen nicht nur die häufigste Krebsneuerkrankung, sondern verursacht auch die meisten krebsbedingten Todesfälle. [4] Im Jahr 2013 starben 17.853 Frauen an der Erkrankung. [5] Das Überleben der Patienten ist stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird.

Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „HER2-positiver lokal fortgeschrittener, entzündlicher oder früher Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“

In den folgenden Berechnungen werden sowohl Frauen als auch Männer berücksichtigt. Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dokuments liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der Neoadjuvanz um neu diagnostizierte Patienten handelt, die direkt nach der Diagnose für einen begrenzten Zeitraum therapiert werden. Da die meisten Patienten mit primärem Brustkrebs nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden. Die aktuell verfügbaren Inzidenzzahlen reichen nur bis zum Jahr 2011. Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. [107]

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in drei Schritten:

- 1) Berechnung / Prognose der Brustkrebsinzidenz
- 2) Berechnung des Anteils von Brustkrebspatienten in den relevanten Stadien des Anwendungsgebiets
- 3) Berechnung des Anteils HER2-positiver Patienten in diesen Stadien

Die Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland im Jahr 2005 hat zu einem stärkeren Anstieg der Inzidenz geführt, als dies ohne Screening zu beobachten gewesen wäre. Aus diesem Grund ist die Prognose zur weiteren Entwicklung der Brustkrebsinzidenz mit großer Unsicherheit behaftet. Von früheren Screening-Programmen ist bekannt, dass sie aufgrund der besseren Erkennung der Erkrankung anfangs zu einem Anstieg der Inzidenz führten. Im weiteren Verlauf des Programms wurde jedoch ein Rückgang der Inzidenzen auf das Ausgangsniveau festgestellt. [108]

Wird bei der Prognose der Inzidenzraten ein linearer Trend zugrunde gelegt, führt dies in frühen Phasen des Screening-Programms zu einer starken Überschätzung der Fallzahlen. Für das Regressionsmodell im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die altersspezifischen Inzidenzraten der Jahre 2012 bis 2020 mittels eines lin-log Modells berechnet. Als Basis dienten altersspezifische Inzidenzraten des GEKID. [106] Der Regressionsansatz mit lin-log Transformation wurde gewählt, da mit diesem die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2015 nahe an der Prognose des RKI für das Jahr 2014 liegt. [107]

Die vorhergesagten Inzidenzraten für die Jahre 2012 bis 2020 wurden anschließend mit den entsprechenden vorausgerechneten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2012 bis 2020 zu schätzen. Für das Jahr 2015 sind dies 75.876 Neuerkrankungen.

Die Inzidenzraten der Patienten unter 18 Jahren sind sehr gering und werden somit nicht gesondert aus den Basiszahlen herausgerechnet.

Der Anteil von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko an der Gesamtzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen wird aus Daten des Tumorregisters München (TRM) berechnet, ohne hierbei bereits den HER2-Status zu berücksichtigen. Laut TRM entsprechen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko insgesamt 37,9 % der Gesamtzahl der Neuerkrankungen (Durchmesser > 2 cm; Auswertung über den Zeitraum 1998 – 2012; Berechnung exklusive Fälle ohne Stadienangabe; bestehend aus den Anteilen von pT2 N0/Nx/N M0, pT3 N0/Nx/N+ M0 und pT4 N0/Nx/N M0). [16] Somit sind in diesen Stadien im Jahr 2015 geschätzte 28.758 Neuerkrankungen zu erwarten (37,9 % der 75.876 gesamten Neuerkrankungen). Eine detailliertere Beschreibung der weiteren Datenselektion findet sich im Abschnitt 3.2.6.

Für das Anwendungsgebiet von Pertuzumab ist ausschließlich der Anteil der HER2-positiven Patienten in den entsprechenden Stadien zu berücksichtigen. Dieser wurde einem Bericht des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA-Institut) entnommen [52], in dem für das Jahr 2013 insgesamt 65.639 Patienten mit abgeschlossener neoadjuvanter Therapie und Operation dokumentiert sind. Der Anteil der HER2-positiven Patienten beträgt in dieser Patientenpopulation 15 % und ist damit etwas geringer als im metastasierten Setting.

Nach Eingrenzung auf die beschriebenen Anteile wird für das Jahr 2015 von 4.314 Brustkrebspatienten ausgegangen, die für eine neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen (Tabelle 3-17). [107]

Das epidemiologische Modell wurde in drei Schritten berechnet. Für jeden dieser Schritte sind bestimmte Modellannahmen und Parameterwerte nötig, die mit einer gewissen Unsicherheit bzw. Ungenauigkeit verbunden sind. Aus diesem Grund wurden die Annahmen und Parameter variiert. Die so entstandenen Szenarien ermöglichen die Angabe von Spannbreite sowie Ober- und Untergrenzen für die Größe der Zielpopulation.

Sowohl das GEKID als auch das RKI bieten valide Quellen für die Inzidenzberechnung. Da das GEKID jedoch aktuellere Zahlen liefert, wurde im vorliegenden Dossier auf eine Variation der Inzidenz verzichtet, zumal sich die Zahlen nur geringfügig unterscheiden. Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenze der Zielpopulation für Pertuzumab in der Neoadjuvanz wurden die beiden Parameter „Rate an T2 T3 T4 M0 Tumoren“ und „Rate an HER2-positiven Tumoren“ jeweils hinsichtlich ihrer Ober- und Untergrenzen parallel variiert. Daraus ergibt sich für die Zielpopulation von Pertuzumab im Jahr 2015 eine Unter-

bzw. Obergrenze von 3.269 bzw. 5.450 Patienten in Deutschland (Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16).

Tabelle 3-15: Unsicherheitsspanne der Größe der Pertuzumab-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Inzidenz	67.482 Frauen im Jahr 2011	keine	Das GEKID lieferte zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuellere Zahlen (bis 2011) als das RKI (bis 2010). Die Zahlen unterscheiden sich jedoch nur geringfügig.
Stadien	37,9 % [16]	+/-2 %	Aufgrund der Unsicherheit bzgl. der Genauigkeit dieses Parameterwertes wurde zusätzlich mit Werten von 35,9 % und 39,9 % gerechnet.
Anteil HER2-positiv	15 % [52]	12 % [109]	Eine alternative Quelle ergab 12 % als HER2-positiv Anteil. Die Obergrenze (18 %) wurde symmetrisch mit der gleichen Differenz gewählt.
<p>% relevante Stadien T2T3T4M0: Anteil der mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko diagnostizierten Patienten.</p> <p>% HER2+: Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren bei primärem Brustkrebs.</p> <p>Detaillierte Begründungen der Unsicherheitsspannen sind im technischen Dokument und Abschnitt zur Informationsbeschaffung dargestellt. [107]</p>			

Tabelle 3-16: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Pertuzumab-Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2015
Obergrenze	5.450
Punktschätzer (plausibelster Wert)	4.314
Untergrenze	3.269

Trotz der bereits beschriebenen Unsicherheiten stellen diese Werte die bestmögliche Evidenz dar. Für die Berechnung des Versorgungsanteils wurde daher der (mittlere) Wert von 4.314 Patienten verwendet. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dossiers enthalten. [107]

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

Tabelle 3-17: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2003-2020

Jahr	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Deutsche Bevölkerung (in tausend) ^a	82.532	82.501	82.438	82.315	82.218	82.002	81.802	81.752	80.328
Brustkrebsinzidenz (reale Zahlen) ^b	59.526	60.787	63.089	64.845	67.581	73.192	73.636	70.385	67.440
Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: 37,9 % ^c	22.561	23.039	23.911	24.577	25.614	27.740	27.909	26.677	25.560
Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs: 15 % ^d	3.384	3.456	3.587	3.687	3.842	4.161	4.186	4.002	3.834
Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko^e	3.384 (2.564-4.275)	3.456 (2.619-4.366)	3.587 (2.718-4.531)	3.687 (2.794-4.657)	3.842 (2.911-4.854)	4.161 (3.153-5.257)	4.186 (3.172-5.289)	4.002 (3.032-5.055)	3.834 (2.905-4.844)
Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Deutsche Bevölkerung (in tausend) ^a	80.524	80.767	80.919	80.775	80.619	80.454	80.283	80.103	79.915
Brustkrebsinzidenz (modellerte Zahlen) ^b	72.247	73.207	74.869	75.876	76.799	77.587	78.307	78.985	79.623
Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: 37,9 % ^c	27.383	27.746	28.376	28.758	29.108	29.406	29.679	29.936	30.178
Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs: 15 % ^d	4.107	4.162	4.256	4.314	4.366	4.411	4.452	4.490	4.527
Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko^e	4.107 (3.113-5.189)	4.162 (3.154-5.258)	4.256 (3.225-5.377)	4.314 (3.269-5.450)	4.366 (3.309-5.516)	4.411 (3.343-5.572)	4.452 (3.374-5.624)	4.490 (3.403-5.673)	4.527 (3.430-5.719)
<p>a: Für die Bevölkerungszahlen bis 2013 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2014 wurde die 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1-W1) verwendet. [110, 111]</p> <p>b: Die altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenzraten aus den Jahren 2003-2011 wurden bis zum Jahr 2020 mittels eines lin-log Modell extrapoliert und anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2012-2020 zu berechnen. [106]</p> <p>c: Laut TRM beträgt der Anteil der Neuerkrankungen bei lokal fortgeschrittenen, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko 37,9 % [16]</p> <p>d: Für primären Brustkrebs bzw. in den relevanten Stadien wird ein Anteil von 15 % HER2-positiven Patienten angenommen. [52]</p> <p>e: Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter- / Obergrenze in Klammern.</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 Angabe von Quellen.

Auf Basis des oben beschriebenen Inzidenzmodells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Pertuzumab in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-18):

Tabelle 3-18: Geschätzte Entwicklung der Pertuzumab-Zielpopulation für die Jahre 2015 – 2020

2015	2016	2017	2018	2019	2020
4.314 (3.269-5.450)	4.366 (3.309-5.516)	4.411 (3.343-5.572)	4.452 (3.374-5.624)	4.490 (3.403-5.673)	4.527 (3.430-5.719)
Angegeben sind der Punktschätzer sowie (in Klammern) die geschätzte Unter- / Obergrenze der Zielpopulation.					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie	4.314 (3.269 – 5.450)	3.839 (2.909 – 4.850)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle An-

nahmen 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.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2014 im Durchschnitt rund 89 % der Bevölkerung in der GKV versichert (70,290 Mio.). [112] Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2015 angenommen.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2015 für die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, beträgt somit 3.839 Patienten (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, Prognose für 2015

		Anzahl Patienten
A	Brustkrebsinzidenz	75.876
B	Davon Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: 37,9 %	28.758
C	Davon HER2-positiv: B* 15 %	4.314
D	Davon GKV-Patienten: 89 % (Anteil an Versicherten) von C	3.839
	Zielpopulation: erwachsene GKV-Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die für eine neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen	3.839*
*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 3-17		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	3.839 (2.909- 4.850)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 3.839 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ermittelt, die für eine neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in Frage kommen.

Um der Varianz hinsichtlich der publizierten relevanten Stadienanteile und der Angaben des Anteils HER2-positiver Patienten Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Bandbreite (2.909 – 4.850) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

Die Daten der NeoSphere-Studie zeigen, dass innerhalb dieser Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zwischen einzelnen Teilpopulationen zu erwarten sind. Es ist davon auszugehen, dass alle 3.839 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in nicht quantifizierbarem, jedoch mindestens beträchtlichem Maße profitieren werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurden Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche in Abschnitt 3.1.3), über Pubmed recherchierte Publikationen sowie weitere Fachliteratur herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

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

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Brustkrebsinzidenz liefert hingegen GEKID die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2011) bei mindestens gleicher Qualität wie die Angaben des RKI.

Angaben zum Anteil der Patienten mit neu diagnostiziertem Brustkrebs in den für das Anwendungsgebiet relevanten Stadien fanden sich nur im Bericht des Tumorregisters München. Hohe Datenvollständigkeit, niedrige DCO-Raten (Death Certificate Only), eine sehr geringe Anzahl an Fällen ohne Stadienangaben (9,3 % bei 23.681 Patienten) und eine Auswertung für den Zeitraum von 1998 bis 2012 stehen für eine hohe Qualität der Auswertung. Weitere epidemiologische Krebsregister lieferten nur Auswertungen basierend auf UICC-Stadien oder T-

Stadien ohne detaillierte Angaben zum Anteil der Patienten mit Fernmetastasen. Dies gilt auch für Zahlen vom AQUA-Institut, das einen Anteil von 41,9 % für Patienten mit frühem Brustkrebs veranschlagt. Jedoch sind auch hier Patienten mit Metastasen (M1) enthalten, was die Patientenpopulation überschätzen würde. Zahlen des SEER aus den USA weisen für die Tumorstadien T2–T4, N0–N3, M0 einen Anteil von 34 % auf, jedoch werden hier die Patienten mit entzündlichem Brustkrebs vernachlässigt, was zu einer Unterschätzung der Patientenpopulation führen würde. Die UICC-Stadien sind für die detaillierte Berechnung der relevanten Patientenanteile im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers ungeeignet, da zur Darstellung der UICC-Stadien II und III keine detaillierten Untergruppen, unterteilt nach T-Stadien, existieren. Aufgrund der oben aufgeführten Tatsachen gehören laut Roche Tumore kleiner 2 cm nicht zum Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der Neoadjuvanz. Die Berücksichtigung der UICC-Stadien II und III würde somit zu einer großen Überschätzung der Population führen. Darstellungen anhand von T-Stadien ohne Angaben zur Metastasierung sind ebenfalls ungeeignet, da eine neoadjuvante Behandlung bei Patienten mit Fernmetastasen nicht indiziert ist.

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

Für die Bevölkerungszahlen bis 2013 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2014 wurde die 12. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante 1-W1) verwendet. [110, 111]

Detaillierte Angaben zu jährlichen Überlebensraten unterteilt nach pTNM-Stadien über lange Zeiträume lieferten einzig die Berichte des Tumorregisters München. [16]

Der Anteil HER2-positiver Patienten mit primärem Brustkrebs wurde einem Bericht des AQUA-Instituts entnommen. [52] Im Jahr 2013 wurden dort 78.329 invasive Karzinome erfasst (Primärerkrankung). Darin enthalten sind 65.639 Patienten mit abgeschlossener primär-operativer Therapie. Diese werden Patienten mit primärem Brustkrebs gleichgesetzt. Der Anteil der Patienten mit HER2-positiver Erkrankung beträgt dort 15 %. Eine von Roche durchgeführte internationale Biomarker-Studie mit 1.010 Patienten aus Deutschland hat gezeigt, dass der Anteil HER2-positiver Patienten ohne Fernmetastasen (M0; 738 Patienten) 12,06 % beträgt. Da der Bericht des AQUA-Instituts deutlich mehr Patienten umfasst als die Biomarker-Studie, wird mit dem höheren Anteil von 15 % HER2-positiven Patienten konservativ gerechnet, woraus tendenziell eine Überschätzung der Population folgt. Um dem Ergebnis der Biomarker-Studie Rechnung zu tragen, werden 12 % als Untergrenze und 18 % als Obergrenze veranschlagt. [52, 109]

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherter Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichen oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ermittelt, die für eine Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen.

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen.
[112]

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

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

2. World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2008 [online]. Stand: 2008. URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf [Zugriff: 21.04.2015]. 2008.

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

4. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe 2013 [online]. Stand: 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 21.04.2015]. 2013.

5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 [online]. Stand: 21.04.2015. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 21.04.2015]. 2015.

6. Robert Koch Institut (RKI). Verbreitungen von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 bis 2010 [online]. Stand: 2010. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevale n z.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 24.04.2015]. 2010.

7. Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Sastre-Garau, X., Bussalotti, G., Tavassoli, F. A. et al. 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

8. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2012.

9. Tumorzentrum München (TZM), Rühl, I. M., Artmann, I. A., Baumgärtner, A. K., Ditsch, M. et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms S 54-83. In: TZM, Janni, W., editors.: Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag. 2009.
10. van der Groep, P., van der Wall, E., van Diest, P. J. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr.)* 2011; 34(2): 71-88.
11. Iwamitsu, Y., Shimoda, K., Abe, H., Tani, T., Okawa, M. et al. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics* 2005; 46(1): 19-24.
12. Maxwell, J. R., Bugbee, M. E., Wellisch, D., Shalmon, A., Sayre, J. et al. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. *The breast journal* 2000; 6(1): 53-61.
13. McDaniel, J. S., Musselman, D. L., Porter, M. R., Reed, D. A., Nemeroff, C. B. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Archives of general psychiatry* 1995; 52(2): 89-99.
14. Golden-Kreutz, D. M., Andersen, B. L. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. *Psycho-oncology* 2004; 13(3): 211-20.
15. Possinger, K., Schmid, P., Schmoll, H. J., Höffken, K., Kreienberg, J. et al. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll, H. J., Höffken, K., Possinger, K., editors.: Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Springer. Berlin Heidelberg. 2006: S. 469-485.
16. Tumorregister München (TRM). Überleben C50: Mammakarzinom (Frauen) [online]. Stand: 25.03.2014. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf [Zugriff: 21.04.2015]. 2014.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2013. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.
18. Sinn, H. P., Lück, H.-J. Pathologie. In: Scharl, A., editor.: Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of

Art. 6 edition. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Zuckschwerdt. München. 2013: S. 30-43.

19. Elston, C. W., Ellis, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-410.

20. Burstein, H. J. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(16): 1652-1654.

21. Nanda, R. "Targeting" Triple-Negative Breast Cancer: The Lessons Learned From BRCA1-Associated Breast Cancers. *Seminars in oncology* 2011; 38(2): 254-262.

22. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-752.

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

24. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., Hagerty, K. L., Allred, D. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 18-43.

25. Holbro, T., Beerli, R. R., Maurer, F., Koziczak, M., Barbas, C. F. et al. 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* 2003; 100(15): 8933-8938.

26. Padhy, L. C., Shih, C., Cowing, D., Finkelstein, R., Weinberg, R. A. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell* 1982; 28(4): 865-871.

27. Press, M. F., Slamon, D. J., Flom, K. J., Park, J., Zhou, J. Y. et al. Evaluation of HER-2/neu Gene Amplification and Overexpression: Comparison of Frequently Used Assay Methods in a Molecularly Characterized Cohort of Breast Cancer Specimens. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(14): 3095-3105.

28. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-182.
29. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9(7): 463-475.
30. Kim, H. H., Sierke, S. L., Koland, J. G. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(40): 24747-24755.
31. Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., Hynes, N. E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19(13): 3159-3167.
32. Rowinsky, E. K. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55(1): 433-457.
33. Soltoff, S. P., Carraway, K. L., Prigent, S. A., Gullick, W. G., Cantley, L. C. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14(6): 3550-3558.
34. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(2): 127-137.
35. Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22(8): 1736-1747.
36. Sørli, T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2004; 40(18): 2667-2675.
37. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(20): 3271-3277.
38. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the

NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.

39. Gianni, L., Dafni, U., Gelber, R. D., Azambuja, E., Muehlbauer, S. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2011; 12(3): 236-44.

40. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2012; 13(1): 25-32.

41. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncology* 2014; 15(6): 640-7.

42. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(8): 724-34.

43. Konecny, G., Pauletti, G., Pegram, M., Untch, M., Dandekar, S. et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95(2): 142-53.

44. Dowsett, M., Dunbier, A. K. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(24): 8019-26.

45. Mauriac, L., Keshaviah, A., Debled, M., Mouridsen, H., Forbes, J. F. et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007; 18(5): 859-67.

46. De Laurentiis, M., Canello, G., Zinno, L., Montagna, E., Malorni, L. et al. Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005; 16 Suppl 4: iv7-13.

47. Sotiriou, C., Pusztai, L. Gene-expression signatures in breast cancer. *The New England journal of medicine* 2009; 360(8): 790-800.
48. Colleoni, M., Viale, G., Zahrieh, D., Pruneri, G., Gentilini, O. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004; 10(19): 6622-8.
49. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.
50. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 2.2015 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2015. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.
51. Hanna, W. M., Kwok, K. Chromogenic in-situ hybridization: a viable alternative to fluorescence in-situ hybridization in the HER2 testing algorithm. *Mod Pathol* 2006; 19(4): 481-487.
52. AQUA, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 18/1 – Mammachirurgie Qualitätsindikatoren, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013 [online]. Stand: 05/2014. URL: https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_18N1-MAMMA_2013.pdf [Zugriff: 23.04.2015]. 2014.
53. Keegan, T. H., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W., Clarke, C. A. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Research* 2012; 14(2): R55.
54. Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(3): R31.

55. Neven, P., Van Calster, B., Van den Bempt, I., Van Huffel, S., Van Belle, V. et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 2008; 110(1): 153-159.
56. Ross, J. S., Slodkowska, E. A., Symmans, W. F., Pusztai, L., Ravdin, P. M. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; 14(4): 320-368.
57. Aebi, S., Davidson, T., Gruber, G., Cardoso, F., On behalf of the Esmo Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22(suppl 6): vi12-vi24.
58. Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009; 20(8): 1319-29.
59. Schrodi, S., Engel, J., Schubert-Fritsche, G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, Ingo Bauernfeind, editors.: *Manual Mammakarzinome*. 14th edition. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. 2013: S.1-11.
60. Benchalal, M., Le Prise, E., de Lafontan, B., Berton-Rigaud, D., Belkacemi, Y. et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group. *Cancer* 2005; 104(2): 240-50.
61. Wapnir, I. L., Anderson, S. J., Mamounas, E. P., Geyer, C. E., Jr., Jeong, J. H. et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2028-37.
62. Rowell, N. P. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009; 91(1): 23-32.
63. Cianfrocca, M., Goldstein, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(6): 606-16.

64. Morrow, M., Burstein, H. J., Harris, J. R. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., editors.: Cancer-Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer. 2014: S.1147-1148.
65. Hance, K. W., Anderson, W. F., Devesa, S. S., Young, H. A., Levine, P. H. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. Journal of the National Cancer Institute 2005; 97(13): 966-75.
66. Anderson, W. F., Schairer, C., Chen, B. E., Hance, K. W., Levine, P. H. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). Breast disease 2005; 22: 9-23.
67. van Uden, D. J., van Laarhoven, H. W., Westenberg, A. H., de Wilt, J. H., Blanken-Peeters, C. F. Inflammatory breast cancer: an overview. Critical reviews in oncology/hematology 2015; 93(2): 116-26.
68. Guerin, M., Gabillot, M., Mathieu, M. C., Travagli, J. P., Spielmann, M. et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance. International journal of cancer. Journal international du cancer 1989; 43(2): 201-8.
69. Parton, M., Dowsett, M., Ashley, S., Hills, M., Lowe, F. et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. Breast 2004; 13(2): 97-103.
70. Charafe-Jauffret, E., Tarpin, C., Viens, P., Bertucci, F. Defining the molecular biology of inflammatory breast cancer. Seminars in oncology 2008; 35(1): 41-50.
71. Yang, W. T., Le-Petross, H. T., Macapinlac, H., Carkaci, S., Gonzalez-Angulo, A. M. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. Breast cancer research and treatment 2008; 109(3): 417-26.
72. Kleer, C. G., van Golen, K. L., Merajver, S. D. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. Breast cancer research : BCR 2000; 2(6): 423-9.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) [online]. Stand: 20.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2014.

74. Müller, V., Harbeck, N. Neoadjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms. In: Scharl, A., editor.: Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of Art. 6th edition. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Zuckschwerdt. München. 2013: S. 151-165.
75. Beslija, S., Bonnetterre, J., Burstein, H. J., Cocquyt, V., Gnant, M. et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann.Oncol.* 2009; 20(11): 1771-1785.
76. Cardoso, F., Harbeck, N., Fallowfield, L., Kyriakides, S., Senkus, E. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(suppl 7): vii11-vii19.
77. Cardoso, F., Costa, A., Norton, L., Cameron, D., Cufer, T. et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 2012; 21(3): 242-252.
78. Rack, B., Braun, M., Schaller, G., Harbeck, N., Jückstock, J. et al. Prognostische und prädiktive Faktoren. In: Tumorzentrum München [TZM], Ingo Bauernfeind, editors.: *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* . 14th edition. Zuckschwerdt Verlag. 2013.
79. Solomayer, E. F., Fehm, T. Lokoregionäres Rezidiv. In: Scharl, A., editor.: Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: State of the Art 6th edition. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Zuckschwerdt. München. 2013: S. 258 – 266.
80. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.
81. Senkus, E., Kyriakides, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Thompson, A. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Suppl. 6): vi7–vi23.
82. Del Barco, S., Ciruelos, E., Tusquets, I., Ruiz, M., Barnadas, A. SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clin. Transl. Oncol.* 2013; 15(12): 1011-1017.

83. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: [http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE 143 Breast cancer 0.pdf](http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf) [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.
84. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline, Version: 2.0 vom 02.2012, aktualisiert 07.2013 [online]. Stand: 07.2013. URL: http://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 15.07.2015]. 2013.
85. Schott, A. F., Hayes, D. F. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(15): 1747-9.
86. Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24(12): 1940-9.
87. von Minckwitz, G., Untch, M., Nuesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M. et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast cancer research and treatment 2011; 125(1): 145-56.
88. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J.Clin.Oncol. 2012; 30(15): 1796-1804.
89. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384(9938): 164-72.
90. Sahoo, S., Lester, S. C. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(4): 633-42.
91. Kümmel, S., Holtschmidt, J., Loibl, S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. The British journal of surgery 2014; 101(8): 912-24.

92. Dawood, S., Broglio, K., Buzdar, A. U., Hortobagyi, G. N., Giordano, S. H. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(1): 92-98.
93. Arteaga, C. L., Sliwkowski, M. X., Osborne, C. K., Perez, E. A., Puglisi, F. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9(1): 16-32.
94. Gajria, D., Chandarlapaty, S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011; 11(2): 263-275.
95. Kaufman, B., Mackey, J. R., Clemens, M. R., Bapsy, P. P., Vaid, A. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5529-37.
96. Huober, J., Fasching, P. A., Barsoum, M., Petruzelka, L., Wallwiener, D. et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012; 21(1): 27-33.
97. Burstein, H. J., Cirincione, C. T., Barry, W. T., Chew, H. K., Tolaney, S. M. et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 32(35): 3959-66.
98. Hynes, N. E., Stern, D. F. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1198(2-3): 165-184.
99. Ménard, S., Tagliabue, E., Campiglio, M., Pupa, S. M. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J. Cell. Physio.* 2000; 182(2): 150-162.
100. Nahta, R., Esteva, F. J. HER-2-Targeted Therapy: Lessons Learned and Future Directions. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(14): 5078-5084.

101. Baselga, J., Cortes, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(2): 109-119.
102. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann. Oncol.* 2013; 24(9): 2278-2284.
103. O'Sullivan, C. C., Connolly, R. M. Pertuzumab and its accelerated approval: evolving treatment paradigms and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2014; 28(3): 186-94, 196.
104. Roche. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.
105. Robert Koch Institut (RKI). Datenbankabfrage; Zentrum für Krebsregisterdaten: 5-Jahres Prävalenz ICD-10 C50 2009-2011 in Deutschland [online]. Stand: 25.03.2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html [Zugriff: 21.04.2015]. 2015.
106. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Geschätzte altersspezifische Raten (pro 100.00) und Fallzahlen für Deutschland. Inzidenz Brustkrebs (C50) Stand Dezember 2013 [online]. URL: <http://www.gekid.de/> [Zugriff: 27.01.2015]. 2013.
107. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Pertuzumab in der Neoadjuvanz. 2015.
108. Breitbart, E. W., Waldmann, A., Nolte, S., Capellaro, M., Greinert, R. et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 66(2): 201-11.
109. Rüschoff, J., Lebeau, A., Kreipe, H., Sinn, P., Gerharz, C. et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer (BC): Variables that influence HER2-positivity from a large, multicenter, observational study in Germany. *ASCO Annual Meeting May 29–June 2. Chicago, IL, USA.* 2015.

110. DESTATIS. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online]. Stand: 11.2009. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 24.04.2015]. 2009.

111. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990) [online]. Stand: 27.01.2015. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 27.01.2015]. 2015.

112. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) - Kennzahlen und Faustformeln [online]. Stand: 06.2015. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf [Zugriff: 17.07.2015]. 2015.

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 3-42 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>NeoSphere Arm B</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem	In Zyklen	4	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche	lokal fortge- schrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	13	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	1
<u>TRYPHAENA Arm A</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem	In Zyklen	6	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	6	1
Docetaxel		In Zyklen	3	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	1
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche		In Zyklen	11	1
<u>TRYPHAENA Arm B</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem	In Zyklen	3	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	3	1
Docetaxel		In Zyklen	3	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3	1
Epirubicin (E)		In Zyklen	3	1
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	1
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche		In Zyklen	14 ¹	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	
<u>TRYPHAENA Arm C</u> <i>Neoadjuvant</i>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortge- schrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Pertuzumab	In Zyklen	6	1
Trastuzumab Roche		In Zyklen	6	1	
Docetaxel		In Zyklen	6	1	
Carboplatin		In Zyklen	6	1	
<i>Postneoadjuvant</i>					
Trastuzumab Roche		In Zyklen	11	1	
Zweckmäßige Vergleichstherapie²					
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FEC</u> <i>Neoadjuvant</i>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortge- schrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Trastuzumab Roche	In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1	
<i>Postneoadjuvant</i>					
Trastuzumab Roche		In Zyklen	13	1	
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3	1	
Epirubicin (E)		In Zyklen	3	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	1	
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FAC</u> <i>Neoadjuvant</i>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortge- schrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Trastuzumab Roche	In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1	
<i>Postneoadjuvant</i>					
Trastuzumab Roche		In Zyklen	13	1	
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3	1	
Doxorubicin (A)		In Zyklen	3	1	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FEC</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortge- schrittenem, <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluorouracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	1
Paclitaxel		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FAC</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortge- schrittenem, <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluorouracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	4	1
Paclitaxel		In Zyklen	4	1
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FAC</u>				
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortge- schrittenem, <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluorouracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	13	1
5-Fluorouracil (F)		In Zyklen	3	1
Doxorubicin (A)	In Zyklen	3	1	
Cyclophosphamid (C)	In Zyklen	3	1	
Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation 3 Wochen bzw. 21 Tage. Die Behandlung mit allen Medikamenten erfolgt jeweils an Tag 1.				
¹ Die Dauer des Therapieschemas „TRYPHAENA Arm B“ beträgt insgesamt 20 Zyklen: 3 Zyklen FEC neoadjuvant gefolgt von 3 Zyklen Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel neoadjuvant und 14 Zyklen Trastuzumab Roche postneoadjuvant und dauert damit länger als ein Jahr. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Schemata wird das komplette Therapieschema abgebildet.				
² Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Bei der Behandlung des primären Brustkrebses wird unterschieden, ob die systemische Therapie vor der Operation (neoadjuvant) oder erst danach (adjuvant) beginnt. Bei Patienten, die neoadjuvant behandelt werden, kann sich nach der Operation eine postneoadjuvante Therapie anschließen.

Das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Gemäß Fachinformation erhalten Patienten im Anschluss an die Operation postneoadjuvant weiterhin Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr. [1] Aus diesem Grund werden im Folgenden die Kosten für das gesamte Therapieschema, unterteilt in neoadjuvant und postneoadjuvant, angegeben.

Die im Zulassungstext beschriebene Zielpopulation wird, wie auch im restlichen Dossier, als Gesamtzielpopulation betrachtet und nicht weiter unterteilt, da es keine Unterschiede hinsichtlich des Zusatznutzens gibt.

Behandlungsmodus – zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß Fachinformation ist Pertuzumab „in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1)“. Pertuzumab sollte „über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit neoadjuvanter Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie als Teil eines Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses verabreicht werden. Nach der Operation sollten die Patienten adjuvant mit Trastuzumab behandelt werden, um 1 Jahr Behandlung zu vervollständigen (siehe Abschnitt 5.1).“ [1]

In der Fachinformation zu Pertuzumab wird das begleitende Chemotherapieregime nicht weiter spezifiziert, sondern auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. Dort sind die zulassungsrelevanten Studien NeoSphere und TRYPHAENA beschrieben. [1] Für die Berechnung der Kosten werden daher alle Therapieschemata mit Pertuzumab aus diesen Studien berücksichtigt, die gemäß Fachinformation für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven primären Brustkrebses zugelassen sind. (Abbildung 3-4).

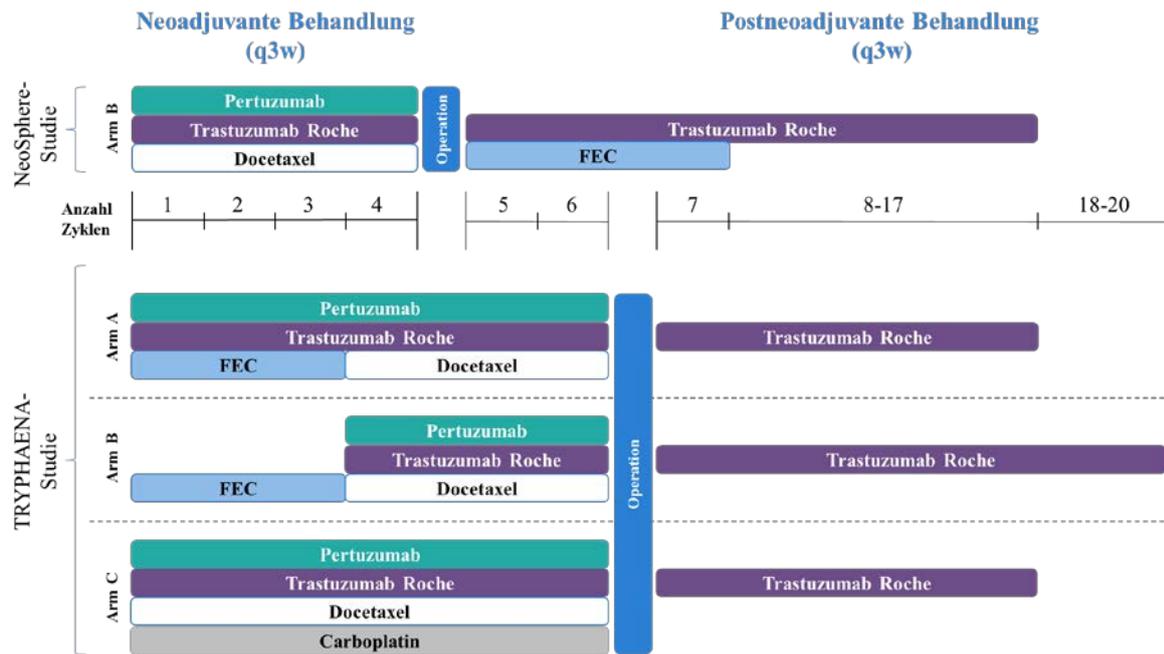


Abbildung 3-4: Therapieschemata mit Pertuzumab, die für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven primären Brustkrebses zugelassen sind (Darstellung basierend auf [2, 3])

Allen Behandlungsschemata ist gemeinsam, dass Pertuzumab immer mit Trastuzumab Roche und Docetaxel kombiniert wird. Pertuzumab wird in jedem Schema ausschließlich in der neoadjuvanten Phase eingesetzt, Trastuzumab Roche immer über eine Gesamtbehandlungsdauer von einem Jahr, also insgesamt 17 Zyklen, verabreicht.

Die Schemata unterscheiden sich in der Anzahl an verabreichten Zyklen Pertuzumab (3 - 6 Zyklen) sowie in der Wahl, Kombination und Behandlungsdauer der Chemotherapie-Partner (Docetaxel, FEC und Carboplatin).

Behandlungsmodus – ZVT

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Gemäß Fachinformation Trastuzumab Roche ist eine dreiwöchentliche bzw. wöchentliche Anwendung möglich. [4]

Gemäß Fachinformation und aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche zwangsläufig eine postneoadjuvante Gabe bis zu insgesamt einem Jahr (17 Zyklen à 3 Wochen). Die nachfolgenden Angaben werden daher für die ZVT und für die sich anschließende postneoadjuvante Therapie gemacht. Analog zum zu bewertenden Arzneimittel werden auch hier die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Darin ist die postneoadjuvante Gabe von FEC berücksichtigt, wie sie in der für die Nutzenbewertung relevanten NeoSphere-Studie eingesetzt wird.

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab Roche „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: [...] in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).“ [4]

Für Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dauer der Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche 1 Jahr (17 Zyklen), unabhängig davon, ob die systemische Therapie neoadjuvant oder adjuvant begonnen wird. [4]

Zur begleitenden neoadjuvanten Chemotherapie werden keine weiteren Angaben gemacht, es wird auf die Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation verwiesen. In Abschnitt 5.1 wird die Zulassungsstudie in der Neoadjuvanz beschrieben, in der ein heute nicht mehr gebräuchliches Therapieschema aus Doxorubicin, Paclitaxel und CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Flouracil) eingesetzt wurde. [5, 6]

Für die Gabe von Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab Roche finden sich weder in der Fachinformation zu Docetaxel noch in der Fachinformation zu Trastuzumab Roche Angaben zur Behandlungsdauer. [4, 7] Aufgrund der fehlenden Angaben zur Zyklenzahl von Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab Roche wird aus Gründen der Vergleichbarkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel die gleiche Therapiedauer von 4 Zyklen zugrunde gelegt, die in der für die Nutzenbewertung relevanten NeoSphere-Studie im Vergleichsarm A zum Einsatz kommt.

Auch zur Anwendung und Dauer des FEC-Schemas sind in den Fachinformationen keine Angaben spezifiziert. Entsprechend wird aus Gründen der Vergleichbarkeit das gleiche Schema zugrundegelegt, welches im Vergleichsarm A in der NeoSphere-Studie zum Einsatz kommt. [8-10]

Gemäß G-BA ist die ZVT „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT neben der Kombination von Trastuzumab Roche und Docetaxel auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Kosten für diese Schemata im Folgenden ebenfalls dargestellt. Hierfür werden die gleichen Anwendungsschemata und die gleiche Anzahl an Zyklen zugrundegelegt, wie für die aus Sicht von Roche adäquate ZVT Trastuzumab Roche und Docetaxel. Dies ist konform mit den jeweiligen Fachinformationen und ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der Kosten für die verschiedenen Therapieschemata.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
<u>Therapieschema</u> <u>NeoSphere Arm B</u>			
<i>Neoadjuvant</i>			
Pertuzumab		In Zyklen	4
Trastuzumab Roche		In Zyklen	4
Docetaxel		In Zyklen	4
<i>Postneoadjuvant</i>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko		
Trastuzumab Roche		In Zyklen	13
5-Fluoruracil (F)		In Zyklen	3
Epirubicin (E)		In Zyklen	3
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3
<u>Therapieschema</u> <u>TRYPHAENA Arm A</u>			
<i>Neoadjuvant</i>			
Pertuzumab		In Zyklen	6
Trastuzumab Roche		In Zyklen	6
Docetaxel		In Zyklen	3
5-Fluoruracil (F)		In Zyklen	3
Epirubicin (E)		In Zyklen	3
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3
<i>Postneoadjuvant</i>			
Trastuzumab Roche		In Zyklen	11

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	
<u>Therapieschema TRYPHAENA Arm B</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	3	
Trastuzumab Roche		In Zyklen	3	
Docetaxel		In Zyklen	3	
5-Fluoruracil (F)		In Zyklen	3	
Epirubicin (E)		In Zyklen	3	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche		In Zyklen	14	
<u>Therapieschema TRYPHAENA Arm C</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	6	
Trastuzumab Roche		In Zyklen	6	
Docetaxel		In Zyklen	6	
Carboplatin		In Zyklen	6	
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche		In Zyklen	11	
Zweckmäßige Vergleichstherapie²				
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FEC</u>				
<i>Neoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	4	
Docetaxel		In Zyklen	4	
<i>Postneoadjuvant</i>				
Trastuzumab Roche		In Zyklen	13	
5-Fluoruracil (F)		In Zyklen	3	
Epirubicin (E)		In Zyklen	3	
Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	3	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FAC</u> <i>Neoadjuvant</i> Trastuzumab Roche Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	4
<i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4
		In Zyklen	13
		In Zyklen	3
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FEC</u> <i>Neoadjuvant</i> Trastuzumab Roche Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	4
<i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4
		In Zyklen	13
		In Zyklen	3
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FAC</u> <i>Neoadjuvant</i> Trastuzumab Roche Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	4
<i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)		In Zyklen	4
		In Zyklen	13
		In Zyklen	3

¹ Die Dauer des Therapieschemas „TRYPHAENA Arm B“ beträgt insgesamt 20 Zyklen: 3 Zyklen FEC neoadjuvant gefolgt von 3 Zyklen Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel neoadjuvant und 14 Zyklen Trastuzumab Roche postneoadjuvant und dauert damit länger als ein Jahr. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Schemata wird das komplette Therapieschema abgebildet.

² Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Anzahl der Behandlungstage wurde auf der Basis der jeweiligen Fachinformation ermittelt. [1, 4, 7-13] Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Behandlungszyklus. Folglich entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungszyklen (Tabelle 3-22). Die Behandlungstage verteilen sich analog Tabelle 3-22 auf die Neoadjuvanz bzw. die Postneoadjuvanz.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ³		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Falls Loading Dose: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Zu bewertendes Arzneimittel					
<u>NeoSphere Arm B</u>					
<i>Neoadjuvant</i>					
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal	4	840 mg	420 mg	2.100 mg
Trastuzumab Roche	fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem	4	548 mg	411 mg	1.781 mg
Docetaxel	Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	4	132 mg	176 mg	660 mg
<i>Postneoadjuvant</i>					
Trastuzumab Roche	Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	13		411 mg	5.343 mg
5-Fluoruracil (F)		3		1.053 mg	3.159 mg
Epirubicin (E)		3		158 mg	474 mg
Cyclophosphamid (C)		3		1.053 mg	3.159 mg
<u>TRYPHAENA Arm A</u>					
<i>Neoadjuvant</i>					
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal	6	840 mg	420 mg	2.940 mg
Trastuzumab Roche	fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem	6	548 mg	411 mg	2.603 mg
Docetaxel	Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	3	132 mg	176 mg	484 mg
5-Fluoruracil (F)		3		877 mg	2.631 mg
Epirubicin (E)		3		176 mg	528 mg
Cyclophosphamid (C)		3		1.053 mg	3.159 mg
<i>Postneoadjuvant</i>					
Trastuzumab Roche		11		411 mg	4.521 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) ³		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
			Falls Loading Dose: Erster Zyklus	Folgezyklen		
<u>TRYPHAENA Arm B¹</u> <i>Neoadjuvant</i> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C) <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	3	840 mg	420 mg	1.680 mg	
		3	548 mg	411 mg	1.370 mg	
		3	132 mg	176 mg	484 mg	
		3		877 mg	2.631 mg	
		3		176 mg	528 mg	
		3		1.053 mg	3.159 mg	
		14		411 mg	5.754 mg	
<u>TRYPHAENA Arm C</u> <i>Neoadjuvant</i> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche		Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	6	840 mg	420 mg	2.940 mg
	6		548 mg	411 mg	2.603 mg	
	6			132 mg	792 mg	
	6			708 mg	4.248 mg	
	11			411 mg	4.521 mg	
Zweckmäßige Vergleichstherapie²						
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FEC</u> <i>Neoadjuvant</i> Trastuzumab Roche Docetaxel <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko		4	548 mg	411 mg	1.781 mg
		4	132 mg	176 mg	660 mg	
		13		411 mg	5.343 mg	
		3		1.053 mg	3.159 mg	
		3		158 mg	474 mg	
		3		1.053 mg	3.159 mg	
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FAC</u> <i>Neoadjuvant</i> Trastuzumab Roche Docetaxel <i>Postneoadjuvant</i> Trastuzumab Roche		Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem	4	548 mg	411 mg	1.781 mg
	4		132 mg	176 mg	660 mg	
	13			411 mg	5.343 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) ³		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)		
			Falls Loading Dose: Erster Zyklus	Folgezyklen			
5-Fluoruracil (F)	Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	3		1.053 mg	3.159 mg		
Doxorubicin ⁴ (A)		3		106 mg	318 mg		
Cyclophosphamid (C)		3		1.053 mg	3.159 mg		
Therapieschema mit Paclitaxel und FEC							
<i>Neoadjuvant</i>							
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	4	548 mg	411 mg	1.781 mg		
Paclitaxel		4		307 mg	1.228 mg		
<i>Postneoadjuvant</i>							
Trastuzumab Roche		13		411 mg	5.343 mg		
5-Fluoruracil (F)		3		1.053 mg	3.159 mg		
Epirubicin (E)		3		158 mg	474 mg		
Cyclophosphamid (C)		3		1.053 mg	3.159 mg		
Therapieschema mit Paclitaxel und FAC							
<i>Neoadjuvant</i>							
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	4	548 mg	411 mg	1.781 mg		
Paclitaxel		4		307 mg	1.228 mg		
<i>Postneoadjuvant</i>							
Trastuzumab Roche		13		411 mg	5.343 mg		
5-Fluoruracil (F)		3		1.053 mg	3.159 mg		
Doxorubicin ⁴ (A)		3		106 mg	318 mg		
Cyclophosphamid (C)		3		1.053 mg	3.159 mg		

¹ Die Dauer des Therapieschemas „TRYPHAENA Arm B“ beträgt insgesamt 20 Zyklen: 3 Zyklen FEC neoadjuvant gefolgt von 3 Zyklen Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel neoadjuvant und 14 Zyklen Trastuzumab Roche postneoadjuvant und dauert damit länger als ein Jahr. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Schemata wird das komplette Therapieschema abgebildet.

² Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.

³ Die Verbrauchsmengen je Zyklus in mg sind auf ganze Zahlen aufgerundet.

⁴ mg-Zahlen basieren auf der Doxorubicin-Dosierung von 60mg/m². Basierend auf 30mg/m² würden sich analog pro Zyklus 53 mg bzw. 159 mg als Jahresdurchschnittsverbrauch ergeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Begründung der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße

Für Pertuzumab, Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, FEC, FAC und Carboplatin liegen laut dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) Defined Daily Doses (DDD) vor (z.B.: Pertuzumab: 20 mg parenteral; Trastuzumab Roche: 20 mg parenteral, Docetaxel: 6,43 mg parenteral). [14] Dennoch ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt. [15]

Laut WiDO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patient oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ [15]

Aus diesem Grund hat die WHO für Pertuzumab, Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, FEC, FAC und Carboplatin keine DDDs vergeben: „No DDDs have been established because of highly individualised use and wide dosage ranges. The doses used vary substantially because of various types and severity of neoplastic diseases, and also because of the extensive use of combination therapy. The consumption of the antineoplastic agents is in some countries measured in grams. This is recommended as a method to be used internationally for these particular agents.“ [16]

Bei Pertuzumab, Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, FEC, FAC und Carboplatin handelt es sich um Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen. Sie werden nicht täglich, sondern in Zyklen gegeben. Im vorliegenden Dossier werden daher die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung je Zyklus für Pertuzumab, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für Trastuzumab Roche und Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche für Docetaxel, Paclitaxel, FEC und FAC verwendet. Für Carboplatin wird die Dosierung nach AUC (Area under the curve) verwendet. [1, 4, 7-13]

Berechnungen der Angaben des Durchschnittspatienten

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

Zur Definition des „Durchschnittspatienten“ wird auf die Daten zur „Durchschnittspatientin“ des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen, da Brustkrebs bei Männern sehr selten auftritt. Diese Daten liefern bestmögliche Genauigkeit. Für den Durchschnittspatienten im vor-

liegenden Anwendungsgebiet wurden eine Körpergröße von 165 cm und ein Körpergewicht von 68,4 kg festgelegt. Diese Werte entsprechen laut Mikrozensus der durchschnittlichen Bundesbürgerin (> 18 Jahre). [17] Die Körperoberfläche (KOF [m²]) wurde mit der Formel von Dubois & Dubois berechnet und ergibt eine KOF von 1,75364235572303 m². [18] Dieser ungerundete Wert wurde für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.

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

Begründung der mg-genauen Abrechnung

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

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

Für Trastuzumab Roche und Docetaxel, dem Rückgrat der Behandlung mit Pertuzumab, sowie für FEC, FAC, Paclitaxel und Carboplatin sind Annahmen zum Verwurf nötig:

Verwurf ist gemäß der 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 (Anlage 3, gültig ab 1.1.2015) nach folgenden Kriterien abrechenbar: „Verwurf ist die nicht mehr weiterverarbeitungsfähige Teilmenge. Nicht angebrochene abgeteilte Packungseinheiten sind bis zum Erreichen des Verfalldatums weiterverarbeitungsfähig. Nicht mehr weiterverarbeitungsfähig sind Anbrüche, deren Haltbarkeit überschritten ist oder die aus rechtlichen Gründen nicht in einer anderen Rezeptur verarbeitet werden dürfen. Bei der Beurteilung der Haltbarkeit des Anbruchs des weiterverarbeitungsfähigen Fertigarzneimittels sind die Angaben in der Fachinformation zu berücksichtigen.“ [19] Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde unterstellt, dass Restmedikamente nicht verworfen werden, sondern dass mg-genau abgerechnet wird.

Trastuzumab Roche, Docetaxel, Paclitaxel, FEC, FAC und Carboplatin sind für mehr als ein Anwendungsgebiet zugelassen und werden regelmäßig verordnet. Dies ermöglicht eine Weiterverwendung derselben Packung für andere Patienten, solange die medikamentenspezifische Haltbarkeit laut Fachinformation beachtet wird. Folglich wird es im Praxisalltag nach der Verabreichung eines Zyklus nur selten zum Verwurf des Restmedikamentes kommen. Ein Verwurf kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, valide Daten über die Größenordnung existieren jedoch nicht. Für die Kostenkalkulationen wird daher kein Verwurf angenommen. Dies kann zu einer Unterschätzung der Kosten für die GKV führen. Da die Menge an tatsächlichem Verwurf jedoch nicht zu beziffern ist, wird von einer mg-genauen Abrechnung als bestmöglicher Näherung ausgegangen. Es wird für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT analog vorgegangen.

Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß DDD – zu bewertendes Arzneimittel

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

Pertuzumab: Pertuzumab wird in allen Therapieschemata ausschließlich in der Neoadjuvanz verabreicht. Es wird nicht in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche gegeben. Die Initialdosis beträgt 840 mg und die Erhaltungsdosis ab dem zweitem Zyklus 420 mg, einmal alle drei Wochen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. [1]

- NeoSphere Arm B: Bei einer Initialdosis und drei Erhaltungsgaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.100 mg und damit exakt 5 Packungen. [1]
- TRYPHAENA Arm A: Bei einer Initialdosis und fünf Erhaltungsgaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.940 mg und damit exakt 7 Packungen.
- TRYPHAENA Arm B: Bei einer Initialdosis und zwei Erhaltungsgaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.680 mg und damit exakt 4 Packungen. [1]
- TRYPHAENA Arm C: Bei einer Initialdosis und fünf Erhaltungsgaben ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.940 mg und damit exakt 7 Packungen. [1]

Trastuzumab Roche: Trastuzumab Roche wird laut Fachinformation in einer Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen verabreicht. Dosisanpassungen von Trastuzumab Roche werden nicht empfohlen. [1]

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

- Therapieschema NeoSphere Arm B: Trastuzumab Roche wird in der neoadjuvanten Phase (4 Zyklen) und in der postneoadjuvanten Phase (13 Zyklen) verabreicht, bis ein Jahr (17 Zyklen) Behandlung komplettiert wird. Somit fallen eine Initialgabe sowie sechzehn Erhaltungsgaben an; dies führt zu einer Menge von 7.124 mg.
- Therapieschemata TRYPHAENA Arm A, B und C: Analog zum Schema NeoSphere Arm B fallen jeweils 7.124 mg Trastuzumab Roche an, davon je nach Schema zwischen 3 und 6 Zyklen in der Neoadjuvanz, die weiteren Zyklen erfolgen in der Postneoadjuvanz. Die Dauer des Therapieschemas „TRYPHAENA Arm B“ beträgt insgesamt 20 Zyklen: 3 Zyklen FEC neoadjuvant gefolgt von 3 Zyklen Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel neoadjuvant und 14 Zyklen Trastuzumab Roche postneoadjuvant und dauert damit länger als ein Jahr. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Schemata wird das komplette Therapieschema abgebildet.

Docetaxel: Der chemotherapeutische Kombinationspartner Docetaxel wird in einer Dosis von 75 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. Es ist gemäß der Fachinformation von Pertuzumab möglich, die Dosis von Docetaxel auf 100 mg/m² zu steigern, wenn die Initialdosis gut vertragen wird. Wenn Docetaxel in Kombination mit Carboplatin, Trastuzumab Roche und Pertuzumab angewendet wird, sollte die Docetaxel-Dosis nicht gesteigert werden. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.) Docetaxel wird ausschließlich in der Neoadjuvanz verabreicht.

- Therapieschema NeoSphere Arm B: Die laut Fachinformation Pertuzumab mögliche Steigerung auf 100 mg/m² wurde in der für das vorliegende Dossier relevanten NeoSphere-Studie in fast allen Fällen vorgenommen (Zyklus 2: in allen 3 Docetaxel Armen (Arm A, B und D) bei 96,8 %; Zyklus 3: bei 97,3 %; Zyklus 4: bei 97,9 %). Für den Jahresdurchschnittsverbrauch werden daher eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF (à 132 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet) und drei Erhaltungsgaben von 100 mg/m² KOF (à 176 mg, auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen verwendet) berücksichtigt. [1, 20] Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,75 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 660 mg.
- Therapieschema TRYPHAENA Arm A und B: Analog zum Schema NeoSphere Arm B ergeben sich eine Initialdosis von 132 mg sowie Erhaltungsdosen von jeweils 176 mg. In beiden Armen fallen drei Zyklen an, was in jeweils 484 mg resultiert.
- Therapieschema TRYPHAENA Arm C: Aufgrund der Gabe in Kombination mit Carboplatin wird Docetaxel über alle sechs Zyklen hinweg mit einer Dosis von 75 mg/m² KOF verabreicht. Insgesamt fallen 792 mg Docetaxel an.

FEC (5-Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid):

- Therapieschema NeoSphere Arm B: Laut Fachinformation Pertuzumab werden im Therapieschema NeoSphere Arm B 5-Fluorouracil (600 mg/m²), Epirubicin (90 mg/m²), und Cyclophosphamid (600 mg/m²) alle drei Wochen intravenös in der Postneoadjuvanz verabreicht. Unter obigen Voraussetzungen (Therapiedauer laut Fachinformation, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden folgende Mengen benötigt: 3.159 mg 5-Fluoruracil, 474 mg Epirubicin und 3.159 mg Cyclophosphamid. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)
- Therapieschema TRYPHAENA Arm A und B: Für beide Therapieschemata beträgt die Dosierung laut Fachinformation Pertuzumab bei 5-Fluorouracil 500 mg/m², bei Epirubicin 100 mg/m² und bei Cyclophosphamid 600 mg/m², alle drei Wochen während der Neoadjuvanz. Unter obigen Voraussetzungen (Therapiedauer laut Fachinformation, Durchschnittspatientin, Verwurf) werden folgende Mengen benötigt: 5-Fluoruracil 2.631 mg, Epirubicin 528 mg, Cyclophosphamid 3.159 mg. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.)

Carboplatin:

- Therapieschema TRYPHAENA Arm C: Die Dosis von Carboplatin soll in mg anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) mit einem angestrebten AUC-Zielwert von 6 berechnet werden.

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

- 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. [21] Die mediane verabreichte Carboplatin-Dosis in der TRYPHAENA-Studie belief sich laut CSR auf 707,5 mg. Nach der Calvert-Formel würde dies einer medianen GFR-Rate von ca. 93 entsprechen, einem medizinischen Normwert für Patientinnen mit einem medianen Alter von 49 Jahren. [3] Daher wird im Folgenden mit 708 mg (gerundet) pro Zyklus Carboplatin gerechnet, insgesamt also 4.248 mg bei 6 Zyklen, die in der Neoadjuvanz verabreicht werden.

Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß DDD – ZVTZVT aus Sicht von Roche:

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Trastuzumab Roche, Docetaxel und FEC im Therapieschema NeoSphere Arm B gilt auch für die ZVT aus Sicht von Roche, da die Anzahl an Zyklen und die benötigte Menge in mg pro „Durchschnittspatient“ in beiden Gruppen identisch sind.

Bestandteile weiterer, aus Sicht des G-BA möglicher ZVT-Schemata:

Paclitaxel: Paclitaxel wird fachinformationskonform in einer Dosis von 175 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. Paclitaxel wird ausschließlich in der Neoadjuvanz verabreicht. In den beiden ZVT-Schemata, die Paclitaxel beinhalten, ergeben sich somit 307 mg pro Zyklus, und 1.228 mg insgesamt. (Die Werte pro Zyklus wurden auf ganze mg aufgerundet und für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.) [13]

FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid): Für 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid entspricht die Dosierung der Dosierung in Arm B der NeoSphere-Studie. Doxorubicin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 30-60 mg/m² KOF i.v. alle 3 - 4 Wochen verabreicht. [12] In der medizinischen Praxis werden in der Regel 60 mg/m² KOF eingesetzt. Daher stellt dies die Basis für die Berechnungen dar. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Therapieschemata wird hier von der dreiwöchentlichen Dosierung ausgegangen. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden in der Fußnote zusätzlich die Kosten für die geringere Dosierung (30 mg/m² KOF) aufgeführt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pertuzumab	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (14 ml enthalten 420 mg Pertuzumab entsprechend einer Konzentration von 30 mg/ml), 1 Durchstechflasche 3.121,57 €	3.119,80 € (7,43 €/mg)
Trastuzumab Roche	Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (150 mg Trastuzumab Roche Trockensubstanz ohne Lösungsmittel), 1 Durchstechflasche 866,40 €	799,53 € (5,33 €/mg)
Docetaxel (Accord)	Docetaxel Accord 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1.396,73 €	1.329,20 € (8,31 €/mg)
Paclitaxel (Accord)	Paclitaxel Accord 6 mg/ml 100 mg/16,7ml Inf.-L.-K. 400,55 €	349,48 € (3,4948 €/mg)
Ribofluor (5-Fluoruracil, ribosepharm GmbH)	5 Durchstechflaschen mit je 100 ml Injektionslösung enthalten jeweils 5000mg Fluorouracil. 113,07 €	106,53 € (0,0043 €/mg)
Epirubicin Zyo (Zyo Pharma Trade GmbH)	100ml Konzentrat einer 2 mg/ml Epirubicinhydrochlorid Injektionslösung 466,13 €	442,76 € (2,2138 €/mg)
Doxorubicin (Accord)	Doxorubicin Accord 2mg/ml Konz.z.Her.Inf.Lsg.200 mg 455,62 €	418,68 € (2,0934 €/mg)
Endoxan (Cyclophosphamid, Baxter Oncology GmbH)	6 Durchstechflaschen enthalten jeweils: 1069,0 mg Cyclophosphamid 1 H ₂ O (entspricht 1000,0 mg wasserfreiem Cyclophosphamid je Flasche) 123,64 €	115,63 € (0,0193 €/mg)
Carboplatin (Accord)	Carboplatin Accord 10 mg/ml 600 mg Inf.-Lsg.-Konz. 333,84 €	291,21 € (0,4854 €/mg)
Die Kosten pro mg für Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel wurden auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Für Paclitaxel, 5-Fluoruracil, Epirubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Carboplatin wurde auf 4 Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte sind die Basis für alle weiteren Berechnungen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). [22] Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) ist für das Jahr 2015 mit 1,77 € festgelegt worden. [23] Als Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde die Lauertaxe vom 15.05.2015 verwendet (bei Carboplatin: Stand 01.06.2015; bei Paclitaxel und Doxorubicin: Stand 01.08.2015). [24] Es wurde jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen.

Die folgenden Berechnungen wurden auf Basis der Maßeinheit Milligramm durchgeführt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit sind in Tabelle 3-25 zusätzlich die Kosten pro Milligramm nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte angegeben. Die Berechnungen der jeweiligen Preise sind in Tabelle 3-26 bis Tabelle 3-34 dargestellt.

Tabelle 3-26: Pertuzumab: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Pertuzumab Roche
Inhalt der Handelsform	420 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	2.500,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	3.121,57 €
abzgl. Rabatt: nicht in der Lauertaxe angegeben	0,00 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	3.119,80 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Tabelle 3-27: Trastuzumab Roche: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Trastuzumab Roche
Inhalt der Handelsform	150 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	676,59 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	866,40 €
abzgl. Rabatt des pU [§ 130a Abs. 1 SGB V] sowie abzgl. Rabatt durch Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-65,10 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	799,53 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle [22-24]	

Tabelle 3-28: Docetaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Docetaxel (Accord)
Inhalt der Handelsform	160 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.096,04 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.396,73 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-65,76 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.329,20 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Tabelle 3-29: Paclitaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Paclitaxel (Accord)
Inhalt der Handelsform	100 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	308,12 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	400,55 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] sowie abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§130a Abs. 3b SGB V]	-49,30€
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	349,48 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Tabelle 3-30: 5-Fluorouracil: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Ribofluor (5-Fluoruracil, ribosepharm GmbH)
Inhalt der Handelsform	5x5000 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	80,75 €
Apothekenverkaufspreis (AVP) ¹	113,07 €
abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 3b SGB V]	-4,77 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	106,53 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	
1: Damit liegt das Arzneimittel unter dem für diese Medikamente festgelegten Festbetrag von 117,71 €	

Tabelle 3-31: Epirubicin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Epirubicin Zyo (Zyo Pharma Trade GmbH)
Inhalt der Handelsform	100ml à 2mg/ml
Herstellerabgabepreis (ApU)	360,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	466,13 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-21,60 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	442,76 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Tabelle 3-32: Doxorubicin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Doxorubicin (Accord)
Inhalt der Handelsform	200 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	351,68 €
Apothekenverkaufspreis (AVP) ¹	455,62 €
abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 3b SGB V]	-35,17 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	418,68 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	
1: Damit liegt das Arzneimittel unter dem für diese Medikamente festgelegten Festbetrag von 549,34 €	

Tabelle 3-33: Cyclophosphamid: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Endoxan (Cyclophosphamid, Baxter Oncology GmbH)
Inhalt der Handelsform	6x1000 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	89,10 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	123,64 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-6,24 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	115,63 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Tabelle 3-34: Carboplatin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Carboplatin (Accord)
Inhalt der Handelsform	600 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	255,37 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	333,84 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] sowie patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs. 3b SGB V]	-40,86 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	291,21 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-35 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
Zu bewertendes Arzneimittel							
NeoSphere Arm B Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	1	0	3	0	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche, FEC- gabe gleichzeitig)	0	13	13
		EKG	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	3	3	6
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	3	3	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	3 (einmalig vor, und während der FEC Gabe wöchentlich)	13	10	23
		Überwachung Leberfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-Gabe)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FEC)	4	4	8
		Überwachung Nierenfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Harnstoff, Kreatinin	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance	4	4	8

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Gabe Docetaxel) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium	4	3	7
		Abdominelle Sonographie	0	einmalig vor der Behandlung mit FEC	0	1	1
		Harn-Mikroskopie	0	1 (bei jeder Gabe FEC)	0	3	3
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	3 (bei jeder Gabe FEC)	4	9	13
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab sowie Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	8	13	21
		Begleitmedikation Dexamethason	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	0	12	0	12
TRYPHAENA Arm A Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	1	0	5	0	5
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	0	11	11
		EKG	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	4	2	6
		Duplex-	1 (einmalig vor, und	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzum-	4	2	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Echokardiographie (Farbduplex)	bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	ab Roche)			
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der FEC-sowie Docetaxel-Gabe wöchentlich)	0	19	0	19
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor, und dann bei jeder FEC-sowie Docetaxel-Gabe)	0	7	0	7
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor, und dann bei jeder FEC-Gabe: Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance sowie bei jeder Docetaxel-Gabe: Harnstoff, Kreatinin)	0	7	0	7
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder FEC-Gabe: Kalium, Calcium. Bei jeder Docetaxel-Gabe: Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium)	0	6	0	6
		Abdominelle Sonographie	einmalig vor der FEC Behandlung	0	1	0	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe	0	3	0	3

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Insgesamt
			FEC)				
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	4 (bei jeder Gabe FEC sowie Docetaxel)	0	12	0	12
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab sowie Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	12	11	23
		Begleitmedikation Dexamethason	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	0	9	0	9
TRYPHAENA Arm B Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	1	0	2	0	2
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	1 (bei jeder Gabe FEC)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	3	14	17
		EKG	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	3	5
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	3	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der FEC-sowie Docetaxel-Gabe wöchentlich)	0	19	0	19

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor, und dann bei jeder FEC-sowie Docetaxel-Gabe)	0	7	0	7
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor, und dann bei jeder FEC-Gabe: Harnstoff, Kreatinin; Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance sowie bei jeder Docetaxel-Gabe: Harnstoff, Kreatinin)	0	7	0	7
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder FEC-Gabe: Kalium, Calcium. Bei jeder Docetaxel-Gabe: Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium)	0	6	0	6
		Abdominelle Sonographie	einmalig vor der FEC Behandlung	0	1	0	1
		Harn-Mikroskopie	1 (bei jeder Gabe FEC)	0	3	0	3
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	4 (bei jeder Gabe FEC sowie Docetaxel)	0	12	0	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab sowie Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	6	14	20
		Begleitmedikation Dexamethason	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	0	9	0	9
TRYPHAENA Arm C Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	1	0	5	0	5
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	0	0	11
		EKG	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	4	2	6
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und bei jeder 2. Gabe Pertuzumab)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	4	2	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-/ Carboplatin-Gabe wöchentlich)	0	19	0	19
		Überwachung Leberfunktion	1 (bei jeder Docetaxel-/ Carboplatin-Gabe)	0	6	0	6
		Überwachung	1 (bei jeder	0	6	0	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Nierenfunktion	Docetaxel-/ Carboplatin-Gabe) Harnstoff, Kreatinin				
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Docetaxel-/ Carboplatin-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	0	6	0	6
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	2 (bei jeder Gabe Docetaxel sowie Carboplatin)	0	12	0	12
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	2 (bei jeder Gabe Pertuzumab sowie Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	12	11	23
		Begleitmedikation Dexamethason	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	0	18	0	18
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹							
Therapieschema mit Docetaxel und FEC Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 2h	1	0	3	0	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche, FEC- gabe gleichzeitig)	0	13	13
		EKG	1 (einmalig vor, und	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzum-	2	3	5

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
			dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	ab Roche)			
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	3	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	3 (einmalig vor, und während der FEC Gabe wöchentlich)	13	10	23
		Überwachung Leberfunktion	1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FEC)	4	4	8
		Überwachung Nierenfunktion	1 (bei jeder Gabe Docetaxel Harnstoff, Kreatinin)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance	4	4	8
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium	4	3	7
		Abdominelle Sonographie	0	einmalig vor der Behandlung FEC	0	1	1
		Harn-Mikroskopie	0	1 (bei jeder Gabe FEC)	0	3	3
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	3 (bei jeder Gabe FEC)	4	9	13

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	4	13	17
		Begleitmedikation Dexamethason	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	0	12	0	12
Therapieschema mit Docetaxel und FAC Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 2h	1	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche in Kombination mit FAC)	3	3	6
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder weiteren Gabe Trastuzumab Roche)	0	10	10
		EKG	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin und bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	9	11
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin und bei jeder 4. Gabe m 4. Zyklus Trastuzumab Roche)	2	8	10
		Myokard Szintigraphie	0	1 (Vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin)	0	5	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	3 (einmalig vor, und während der FAC Gabe wöchentlich)	13	10	23

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Überwachung Leberfunktion	1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FAC)	4	4	8
		Überwachung Nierenfunktion	1 (bei jeder Gabe Docetaxel Harnstoff, Kreatinin)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FAC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance	4	4	8
		Elektrolyt Überwachung	1 (bei jeder Docetaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	1 (bei jeder Gabe FAC) Kalium, Calcium	4	3	7
		Harnsäure	0	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin)	0	4	4
		Abdominelle Sonographie	0	1 (einmalig vor der Behandlung FAC)	0	1	1
		Thorax-Aufnahme	0	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin)	0	4	4
		Harn-Mikroskopie	0	1 (bei jeder Gabe FAC)	0	3	3
		Inspektion der Mundhöhle	0	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin)	0	4	4
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1 (bei jeder Gabe Docetaxel)	3 (bei jeder Gabe FAC)	4	9	13

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	4	13	17
		Begleitmedikation Dexamethason (16mg)	3 (bei jeder Gabe Docetaxel)	0	12	0	12
Therapieschema mit Paclitaxel und FEC Trastuzumab Roche Paclitaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	1	0	3	0	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche, FEC- gabe gleichzeitig)	0	13	13
		EKG	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	3	5
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	3	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich)	3 (einmalig vor, und während der FEC Gabe wöchentlich)	13	10	23
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor, und bei jeder Gabe Pacli-	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FEC)	5	4	9

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
			taxel)				
		Überwachung Nierenfunktion	1 (einmalig vor der 1. Gabe Paclitaxel Harnstoff, Kreatinin)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder Gabe FEC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance	1	4	5
		Elektrolyt Überwachung	1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	1 (bei jeder Gabe FEC) Kalium, Calcium	1	3	4
		Abdominelle Sonographie	0	1 (einmalig vor der Behandlung FEC)	0	1	1
		Harn-Mikroskopie	0	1 (bei jeder Gabe FEC)	0	3	3
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	3 (bei jeder Gabe FEC)	4	9	13
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	4	13	17
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg oral)	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	0	4	0	4
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg IV)	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	0	4	0	4
		Begleitmedikation Cimetidin (300mg IV)	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	0	4	0	4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
Therapieschema mit Paclitaxel und FAC Trastuzumab Roche Paclitaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 2h	0	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche in Kombination mit FAC)	0	3	3
		Praxisklinische Betreuung 4h	1	0	3	0	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	1	0	1	0	1
		Infusionspauschale 60min	0	1 (bei jeder weiteren Gabe Trastuzumab Roche)	0	10	10
		EKG	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	2 (vor und nach jeder Gabe Doxorubicin und bei jeder 4. Gabe Trastuzumab Roche)	2	9	11
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 (einmalig vor, und dann bei jeder 3. Gabe Trastuzumab Roche)	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin und bei jeder 4. Gabe m 4. Zyklus Trastuzumab Roche)	2	8	10
		Myokard Szintigraphie	0	1 (vor, während und nach der Behandlung mit Doxorubicin)	0	5	5
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	3 (einmalig vor, und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich)	3 (einmalig vor, und während der FAC Gabe wöchentlich)	13	10	23
		Überwachung Leberfunktion	1 (einmalig vor, und bei jeder Gabe Paclitaxel)	1 (einmalig vor und dann bei jeder Gabe FAC)	5	4	9
		Überwachung	1 (einmalig vor der	1 (einmalig vor, und dann bei	1	4	5

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Nierenfunktion	1. Gabe Paclitaxel Harnstoff, Kreatinin)	jeder Gabe FAC) Harnstoff, Kreatinin, Clearance			
		Elektrolyt Überwachung	1 (einmalig vor der 1. Paclitaxel-Gabe) Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium	1 (bei jeder Gabe FAC) Kalium, Calcium	1	3	4
		Harnsäure	0	1 (vor der Benhandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin)	0	4	4
		Abdominelle Sonographie	0	einmalig vor der Behandlung FAC	0	1	1
		Thorax-Aufnahme	0	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin)	0	4	4
		Harn-Mikroskopie	0	1 (bei jeder Gabe FAC)	0	3	3
		Inspektion der Mundhöhle	0	1 (vor der Behandlung und bei jeder Gabe Doxorubicin)	0	4	4
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	3 (bei jeder Gabe FAC)	4	9	13
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	1 (bei jeder Gabe Trastuzumab Roche)	4	13	17
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg)	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	0	4	0	4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
			Neoadjuvant	Postneoadjuvant	Neo-adjutant	Postneo-adjutant	Insgesamt
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg IV)	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	0	4	0	4
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg IV)	1 (bei jeder Gabe Paclitaxel)	0	4	0	4

¹ Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformationen sind sowohl für die Anti-HER2-Therapien Pertuzumab und Trastuzumab Roche sowie für die unterschiedlichen Chemotherapiepartner Docetaxel bzw. Paclitaxel, FEC bzw. FAC und Carboplatin zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) erforderlich. Diese werden im Folgenden dargestellt. [1, 4, 7-13]

Infusionspauschale / Praxisklinische Betreuung:

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

Für die Ermittlung der zutreffenden Pauschale wurde anhand der Fachinformationen der verabreichten Arzneimittel die benötigte Zeit für Infusion und praxisklinische Betreuung / Nachbeobachtung je Arzneimittel kalkuliert und addiert. [1, 4, 7-13] So ergeben sich für unterschiedliche Zyklen unterschiedliche Zeiten; beispielsweise ist die ermittelte Zeit abhängig davon, ob es sich um eine Initial- oder eine Erhaltungsgabe handelt, ob ein Arzneimittel alleine verabreicht wird oder in Kombination, und wenn in Kombination, in welcher Kombination. In Abhängigkeit der verschiedenen verabreichten Zyklen ergeben sich entsprechend:

- Infusionspauschalen von mind. 60 Min, beispielsweise für die postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche mit / ohne FEC bzw. FAC
- Betreuungspauschalen von > 2 Stunden, beispielsweise für die Gabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel
- Betreuungspauschalen von > 4 Stunden, beispielsweise für die Gabe Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel, mit / ohne Carboplatin (Erhaltungsgaben), oder für die Gabe Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel
- Betreuungspauschalen von > 6 Stunden, beispielsweise für die Initialgabe von Trastuzumab Roche und Docetaxel bzw. Paclitaxel

Herzfunktionsprüfung:

Gemäß den Fachinformationen der verschiedenen Arzneimittel ist die Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn und während der Therapie mit Pertuzumab verpflichtend. Eine Überwachung ist auch in der Fachinformation von Epirubicin bzw. Doxorubicin verankert. Bei Trastuzumab Roche und Docetaxel sowie Paclitaxel wird sie nahegelegt. [1, 4, 7, 9, 12-13]

In der Fachinformation von Trastuzumab Roche wird explizit EKG sowie Echokardiogramm, MUGAScan oder Magnetresonanztomographie zur Kontrolle der Herzfunktion erwähnt. In der klinischen Praxis wird die Prüfung der Herzfunktion häufig mittels EKG und Echokardiogramm durchgeführt. Daher werden auch für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten diese beiden Verfahren in Kombination zugrunde gelegt und nicht MUGAScan oder Magnetresonanztomographie. Während der Therapie mit Pertuzumab soll die Überprüfung der Herzfunktion gemäß Fachinformation einmal vor Therapiebeginn und während der Therapie kontinuierlich während jedem zweiten Zyklus stattfinden. [1] Sowohl die Epirubicin- als auch die Doxorubicin-Fachinformation legen eine Überprüfung nahe. [9, 12] Im Falle der Behandlung mit Doxorubicin wird eine Überprüfung mittels EKG und MUGA Scan (Myocardszintigraphie) vor und während der Therapie (bei jedem Zyklus) gefordert. [12] Gemäß Fachinformationen ist bei Gabe von Trastuzumab Roche, Docetaxel und Paclitaxel eine Überprüfung vor Beginn und während der Therapie (z.B. alle 12 Wochen) erforderlich. [4, 7, 13]

Blutbild:

Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass das Blutbild bei der Behandlung mit Docetaxel, Paclitaxel, FEC, FAC und Carboplatin vor Therapiebeginn einmalig und während der Behandlung häufig überprüft werden soll. Die Fachinformationen spezifizieren nicht näher, was unter „häufig“ zu verstehen ist. [1, 4, 7-13] Daher wird hier konservativ angenommen, dass das Blutbild nicht nur bei jeder Chemotherapie-Gabe, sondern während der Chemotherapie-Gabe wöchentlich überprüft wird.

Überwachung von Leber- und Nierenfunktion sowie Elektrolyten:

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

Die Fachinformationen sind bezüglich der Kontrollfrequenz nicht spezifisch. Es wird angenommen, dass die entsprechenden Werte (Leber: GPT, GOT, Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase; Niere: Harnstoff und Kreatinin; Elektrolyte: Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Magnesium) in der klinischen Praxis bei jeder Gabe von Docetaxel bzw. Paclitaxel, Carboplatin und FEC bzw. FAC getestet werden und einmalig auch vor der FEC-Gabe. Bei der Verabreichung von FEC bzw. FAC wird zur Überprüfung der Nierenfunktion zusätzlich die Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance getestet. Zur Überwachung der Elektrolyte wird hierbei jedoch lediglich Kalium und Calcium getestet. [7-13]

Abdominelle Sonographie / Harn-Mikroskopie:

Gemäß Fachinformation muss eine mögliche Harnwegsobstruktion vor Therapiebeginn mit Cyclophosphamid ausgeschlossen werden. Dies bedingt eine einmalige abdominelle Sonographie vor der FEC- bzw. FAC-Gabe. Ebenso müssen Harnsedimente regelmäßig kontrol-

liert und überwacht werden. Daher wird je FEC- bzw. FAC-Gabe eine Harn-Mikroskopie berechnet. [8]

Röntgenaufnahme des Thorax:

In der Fachinformation von Doxorubicin wird einmalig vor, und während der Therapie mit Doxorubicin eine Röntgenaufnahme des Thorax und der Lunge gefordert. Daher wird diese Untersuchung einmalig vorher und dann bei jeder Gabe FAC berechnet. [12]

Harnsäure:

In der Fachinformation von Doxorubicin wird einmalig vor, und während der Therapie mit Doxorubicin eine Harnsäure Messung gefordert. Daher wird diese Untersuchung einmalig vorher und dann bei jeder Gabe FAC berechnet. [12]

Inspektion der Mundhöhle:

In der Fachinformation von Doxorubicin wird die Inspektion der Mundhöhle einmalig vor und während der Therapie mit Doxorubicin gefordert. Daher wird einmalig vorher und dann bei jeder Gabe FAC die Konsultation eines HNO-Arztes als Untersuchung berechnet (EBM01320). [12]

Zubereitungspauschale:

Die Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen ist in der 5. Ergänzungsvereinbarung des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), der sog. Hilfstaxe, zwischen dem GKV-SV und dem Deutschen Apothekerverband e.V. festgelegt: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig.“ (Stand: Anhang 3 Teil 2 der 5. Ergänzungsvereinbarung gültig ab dem 1.1.2015). [19]

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

Begleitmedikation:

Auch wenn die Fachinformation von Docetaxel eine optionale Aussage bezüglich der Gabe von Begleitmedikation enthält (ein orales Kortikosteroid „kann“ verabreicht werden), wird in der klinischen Praxis bei der Gabe von Docetaxel regelmäßig eine Prämedikation in Form von Dexamethason verabreicht. [7] In den für das vorliegende Dossier relevanten Behandlungsarmen der NeoSphere-Studie hat die Mehrheit der Patienten Dexamethason erhalten (Arm A:

88,8 %; Arm B: 87,9 %). [7, 20] Aus diesem Grund werden die dadurch entstehenden Kosten hier berücksichtigt.

Wenn Dexamethason (8 mg) zweimal täglich über drei Tage hinweg verabreicht wird, ergeben sich pro Tag 16 mg, und pro Gabe Docetaxel 3 x 2 Gaben à 8 mg. [7]

In der Fachinformation zu Paclitaxel wird eine Begleitmedikation explizit gefordert. Sie besteht aus einem Corticosteroid (z.B. Dexamethason 20 mg oral pro Anwendungszyklus), einem Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50 mg IV pro Anwendung) und einem H₂-Antagonisten (z.B. Cimetidin 300 mg IV). [13]

Begründungen für Leistungen, die in der Kostenberechnung nicht berücksichtigt wurden:

HER2-Nachweis (IHC und ISH):

Der Nachweis des Tumorstatus ist für eine Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab Roche verpflichtend. [1, 4] Gemäß S3-Leitlinie sollen beim invasiven Mammakarzinom „in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden“. Die Therapieentscheidung basiert auf diesen Ergebnissen. Die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. [25] Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Pertuzumab oder Trastuzumab Roche zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Prophylaxe:

Die Fachinformation von Docetaxel enthält eine „kann“-Option bzgl. der G-CSF-Gabe, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen. [7] Sie erläutert nicht näher, unter welchen Bedingungen Patienten prophylaktisch G-CSF erhalten sollen. In der klinischen Praxis muss der Arzt patientenindividuell entscheiden, ob eine Prophylaxe nötig ist. Somit kann nicht pauschal angenommen werden, dass dies bei der Mehrheit der Patienten und daher beim durchschnittlichen Patienten der Fall ist.

In der NeoSphere-Studie wurde G-CSF bei 11,2 % (Arm A), 10,3 % (Arm B), 0 % (Arm C) bzw. 5,2 % (Arm D) der Patienten verabreicht. [20] Da dies nur einem kleinen Teil der Patienten entspricht, und nicht dem durchschnittlichen Patienten, werden G-CSF-Kosten an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Operation:

Die neben der medikamentösen Behandlung zwingend erforderliche Operation wird in der Kostendarstellung nicht mit berücksichtigt, da sie unabhängig von der Art und Reihenfolge (adjuvant bzw. neoadjuvant/postneoadjuvant) der medikamentösen Behandlung anfällt und fast ausschließlich im stationären Sektor durchgeführt wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-35 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 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit [26]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM 01510)		51,56 €
Praxisklinische Betreuung 4 h (EBM 01511)		98,10 €
Praxisklinische Betreuung 6 h (EBM 01512)		144,22 €
Infusionspauschale 60min (EBM 02101)		16,13 €
EKG (EBM 27320)		8,22 €
Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) (EBM 33022)		34,51 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)		1,10 €
Überwachung Leberfunktion		
	GOT (EBM 32069)	0,25 €
	GPT (EBM 32070)	0,25 €
	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
	Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25 €
Überwachung Nierenfunktion		
	Harnstoff (EBM 32065)	0,25 €
	Kreatinin (Jaffé-Methode) (EBM 32066)	0,25 €
	Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance (EBM 32197)	10,00 €
Elektrolyt Überwachung		
	Kalium (EBM 32081)	0,25 €
	Calcium (EBM 32082)	0,25 €
	Natrium (EBM 32083)	0,25 €
	Chlorid (EBM 32084)	0,25 €
	Magnesium (EBM 32248)	1,40 €
Abdominelle Sonographie (EBM 33042)		16,13 €
Harn-Mikroskopie (EBM 32031)		0,25 €
Harnsäure (EBM 32064)		0,25 €
Aufnahme des knöchernen Thorax (EBM 34220)		9,76 €
Zusatzpauschale Myokardszintigraphie in Ruhe (EBM 17331)		72,11 €
Grundpauschale I für ermächtigte Ärzte, Institute und Krankenhäuser (EBM 01320)		9,45 €
Zubereitungspuschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen (Hilfstaxe)		81,00 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Begleitmedikation Dexamethason je täglicher Gabe (à 16 mg)	2,43 €
Begleitmedikation Dexamethason je Gabe (à 20 mg oral)	3,08 €
Begleitmedikation Diphenhydramin (à 50 mg i.v.)	1,51 €
Begleitmedikation Cimetidin (à 300 mg i.v.)	2,31 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-36 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-36 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2015 dar. [26] Die dieser Kostendarstellung zu Grunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Für die Berechnung der Zubereitungspauschale wurde jeweils die Hilfstaxe herangezogen. [27]

Dexamethason als Begleitmedikation für Docetaxel

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten von Dexamethason als Begleitmedikation für Docetaxel ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V. [22, 23] Es wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg gemäß Lauer-Taxe herangezogen (Stand: 15.05.2015): DEXA-CT 8 mg Tabletten (100 Tabletten), ABZ Pharma GmbH. [24, 28]

Tabelle 3-37: Dexamethason als Begleitmedikation für Docetaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Dexa-CT (Dexamethason, AbZ Pharma GmbH)
Inhalt der Handelsform	100 x 8 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	88,64 €
Apothekenverkaufspreis (AVP) ¹	123,05 €
abzgl. Rabatt : nicht in der Lauer-Taxe angegeben	0,00 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	121,28 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	
¹ : Damit liegt das Arzneimittel unter dem für diese Medikamente festgelegten Festbetrag von 123,07 €	

Pro Gabe Docetaxel sollen 3 Gaben Dexamethason à je 16 mg (also 2 Tabletten) verabreicht werden. Bei einem Packungspreis für die GKV von 121,28 € (für 100 Tabletten à 8 mg) bedeutet dies pro täglicher Gabe Dexamethason 2,43 € (auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet; dieser gerundete Wert stellt auch die Basis für nachfolgende Rechnungen dar).

Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten von Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V. [22, 23] Die für Paclitaxel gemäß Fachinformation benannte

Dosierung von Dexamethason beträgt 20 mg. Mit der günstigsten Handelsform (Tabletten à 8 mg) kann diese Dosierung nicht sichergestellt werden (Tabelle 3-37). Die nächstgünstigste Handelsform, mit der 20 mg dosiert werden können, ist die Handelsform Fortecortin, 2 mg Tabletten, 100 Stück, Merck. [24, 29]

Tabelle 3-38: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Fortecortin (Dexamethason, Merck)
Inhalt der Handelsform	100 x 2 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	17,10 €
Apothekenverkaufspreis (AVP) ¹	32,61 €
Abzgl. Rabatt: nicht in der Lauertaxe angegeben	0,00 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	30,84 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	
¹ : Damit liegt das Arzneimittel auf dem für diese Medikamente festgelegten Festbetrag von 32,61 €	

Pro Gabe Paclitaxel sollen 20 mg Dexamethason verabreicht werden. Bei einem Packungspreis für die GKV von 30,84 € (für 100 Tabletten à 2 mg) bedeutet dies pro täglicher Gabe Dexamethason 3,08 € (auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet; dieser gerundete Wert stellt auch die Basis für nachfolgende Rechnungen dar).

Diphenhydramin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten von Diphenhydramin als Begleitmedikation für Paclitaxel ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V. [22, 23] Es wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg gemäß Lauer-Taxe herangezogen, welche IV verfügbar ist (Stand: 01.08.2015): Diphenhydramin HEVERT Ampullen, 20 mg, 100 Stück. [24, 30]

Tabelle 3-39: Diphenhydramin als Begleitmedikation für Paclitaxel: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Diphenhydramin Hevert Ampullen
Inhalt der Handelsform	100 x 20 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	43,06 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	65,43 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-3,01 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	60,65 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Laut Fachinformation Paclitaxel sollen pro Gabe Diphenhydramin 50 mg IV (also 2,5 Ampullen) verabreicht werden. Bei einem Packungspreis für die GKV von 60,65 € (für 100 Ampullen à 20 mg) bedeutet dies pro Gabe 1,51 € (auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet; dieser gerundete Wert stellt auch die Basis für nachfolgende Rechnungen dar).

Cimetidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Laut Fachinformation Paclitaxel sollen pro Gabe entweder Cimetidin 300 mg IV oder Ranitidin 50 mg IV verabreicht werden. Pro Gabe ist Cimetidin das günstigere Präparat für die GKV und wird daher für diese Betrachtung herangezogen. [13]

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten von Cimetidin als Begleitmedikation für Paclitaxel ist der Apothekenabgabepreis. [22, 23] Es wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg gemäß Lauer-Taxe herangezogen, welche IV verfügbar ist (Stand: 01.08.2015): CIMETIDIN-CT, AbZ Pharma GmbH, 10 Stück à 200 mg. [24, 31]

Tabelle 3-40: Cimetidin: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	CIMETIDIN-CT, AbZ Pharma GmbH
Inhalt der Handelsform	10 x 200 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	4,88 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	17,15 €
abzgl. Rabatt: nicht in der Lauer-Taxe angegeben	-0,00 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	15,38 €
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Quelle: [22-24]	

Laut Fachinformation Paclitaxel sollen pro Gabe Cimetidin 300 mg IV (also 1,5 Ampullen) verabreicht werden. Bei einem Packungspreis für die GKV von 15,38 € (für 10 Ampullen à 200 mg) bedeutet dies pro Gabe 2,31 € (auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet; dieser gerundete Wert stellt auch die Basis für nachfolgende Rechnungen dar). [13]

Geben Sie in Tabelle 3-41 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-35 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-36 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-19 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-21 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-41: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
Zu bewertendes Arzneimittel						
<u>NeoSphere</u> <u>Arm B</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	294,30 €	0,00 €	1.129.818 €	0 €
Pertuzumab Trastuzumab Roche		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €
Docetaxel		Infusionspauschale 60min	0,00 €	209,69 €	0 €	805.000 €
5-Fluoruracil (F)		EKG	24,66 €	24,66 €	94.670 €	94.670 €
Epirubicin (E)		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	103,53 €	103,53 €	397.452 €	397.452 €
Cyclophosphamid (C)		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €	11,00 €	54.898 €	42.229 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €	4,00 €	15.356 €	15.356 €
		Überwachung Nierenfunktion	2,00 €	42,00 €	7.678 €	161.238 €
		Elektrolyt Überwachung	9,60 €	1,50 €	36.854 €	5.759 €
		Abdominelle Sonographie	0,00 €	16,13 €	0 €	61.923 €
		Harn-Mikroskopie	0,00 €	0,75 €	0 €	2.879 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	324,00 €	729,00 €	1.243.836 €	2.798.631 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	568,00 €	923,00 €	2.180.552 €	3.543.397 €
		Begleitmedikation Dexamethason	29,16 €	0,00 €	111.945 €	0 €
		Summe	1.517,77 €	2.065,26 €	5.826.719 €	7.928.533 €
		Summe Gesamttherapie	3.583,03 €		13.755.252 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
<u>TRYPHAENA</u> Arm A Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	490,50 €	0,00 €	1.883.030 €	0 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €
		Infusionspauschale 60min	0,00 €	177,43 €	0 €	681.154 €
		EKG	32,88 €	16,44 €	126.226 €	63.113 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	138,04 €	69,02 €	529.936 €	264.968 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	20,90 €	0,00 €	80.235 €	0 €
		Überwachung Leberfunktion	7,00 €	0,00 €	26.873 €	0 €
		Überwachung Nierenfunktion	43,50 €	0,00 €	166.997 €	0 €
		Elektrolyt Überwachung	8,70 €	0,00 €	33.399 €	0 €
		Abdominelle Sonographie	16,13 €	0,00 €	61.923 €	0 €
		Harn-Mikroskopie	0,75 €	0,00 €	2.879 €	0 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972,00 €	0,00 €	3.731.508 €	0 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	852,00 €	781,00 €	3.270.828 €	2.998.259 €
		Begleitmedikation Dexamethason	21,87 €	0,00 €	83.959 €	0 €
		Summe	2.748,49 €	1.043,89 €	10.551.453 €	4.007.494 €
		Summe Gesamttherapie			3.792,38 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
<u>TRYPHAENA</u> Arm B Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	196,20 €	0,00 €	753.212 €	0 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €
		Infusionspauschale 60min	48,39 €	225,82 €	185.769 €	866.923 €
		EKG	16,44 €	24,66 €	63.113 €	94.670 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	69,02 €	103,53 €	264.968 €	397.452 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	20,90 €	0,00 €	80.235 €	0 €
		Überwachung Leberfunktion	7,00 €	0,00 €	26.873 €	0 €
		Überwachung Nierenfunktion	43,50 €	0,00 €	166.997 €	0 €
		Elektrolyt Überwachung	8,70 €	0,00 €	33.399 €	0 €
		Abdominelle Sonographie	16,13 €	0,00 €	61.923 €	0 €
		Harn-Mikroskopie	0,75 €	0,00 €	2.879 €	0 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972,00 €	0,00 €	3.731.508 €	0 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	426,00 €	994,00 €	1.635.414 €	3.815.966 €
		Begleitmedikation Dexamethason	21,87 €	0,00 €	83.959 €	0 €
		Summe	1.991,12 €	1.348,01 €	7.643.910 €	5.175.010 €
Summe Gesamttherapie			3.339,13 €		12.818.920 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
<u>TRYPHAENA</u> <u>Arm C</u> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	490,50 €	0,00 €	1.883.030 €	0 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €
		Infusionspauschale 60min	0,00 €	177,43 €	0 €	681.154 €
		EKG	32,88 €	16,44 €	126.226 €	63.113 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	138,04 €	69,02 €	529.936 €	264.968 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	20,90 €	0,00 €	80.235 €	0 €
		Überwachung Leberfunktion	6,00 €	0,00 €	23.034 €	0 €
		Überwachung Nierenfunktion	3,00 €	0,00 €	11.517 €	0 €
		Elektrolyt Überwachung	14,40 €	0,00 €	55.282 €	0 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	972,00 €	0,00 €	3.731.508 €	0 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	852,00 €	781,00 €	3.270.828 €	2.998.259 €
		Begleitmedikation Dexamethason	43,74 €	0,00 €	167.918 €	0 €
		Summe	2.717,68 €	1.043,89 €	10.433.174 €	4.007.494 €
		Summe Gesamttherapie			3.761,57 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro		
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹							
Therapieschema mit Docetaxel und FEC Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 2h	154,68 €	0,00 €	593.817 €	0 €	
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €	
		Infusionspauschale 60min	0,00 €	209,69 €	0 €	805.000 €	
		EKG	16,44 €	24,66 €	63.113 €	94.670 €	
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	69,02 €	103,53 €	264.968 €	397.452 €	
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €	11,00 €	54.898 €	42.229 €	
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €	4,00 €	15.356 €	15.356 €	
		Überwachung Nierenfunktion	2,00 €	42,00 €	7.678 €	161.238 €	
		Elektrolyt Überwachung	9,60 €	1,50 €	36.854 €	5.759 €	
		Abdominelle Sonographie	0,00 €	16,13 €	0 €	61.923 €	
		Harn-Mikroskopie	0,00 €	0,75 €	0 €	2.879 €	
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	324,00 €	729,00 €	1.243.836 €	2.798.631 €	
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	284,00 €	923,00 €	1.090.276 €	3.543.397 €	
		Begleitmedikation Dexamethason	29,16 €	0,00 €	111.945 €	0 €	
		Summe	1.051,42 €	2.065,26 €	4.036.401 €	7.928.533 €	
		Summe Gesamttherapie		3.116,68 €		11.964.934 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
Therapieschema mit Docetaxel und FAC Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 2h	154,68 €	154,68 €	593.817 €	593.817 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €
		Infusionspauschale 60min	0,00 €	161,30 €	0 €	619.231 €
		EKG	16,44 €	73,98 €	63.113 €	284.009 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	69,02 €	276,08 €	264.968 €	1.059.871 €
		Myokard Szintigraphie	0,00 €	360,55 €	0 €	1.384.151 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €	11,00 €	54.898 €	42.229 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €	4,00 €	15.356 €	15.356 €
		Überwachung Nierenfunktion	2,00 €	42,00 €	7.678 €	161.238 €
		Elektrolyt Überwachung	9,60 €	1,50 €	36.854 €	5.759 €
		Harnsäure	0,00 €	1,00 €	0 €	3.839 €
		Abdominelle Sonographie	0,00 €	16,13 €	0 €	61.923 €
		Thorax-Aufnahme	0,00 €	39,04 €	0 €	149.875 €
		Harn-Mikroskopie	0,00 €	0,75 €	0 €	2.879 €
		Inspektion der Mundhöhle	0,00 €	37,80 €	0 €	145.114 €
		Zubereitungs-pauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	324,00 €	729,00 €	1.243.836 €	2.798.631 €
		Zubereitungs-pauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	284,00 €	923,00 €	1.090.276 €	3.543.397 €
		Begleitmedikation Dexamethason (16 mg)	29,16 €	0,00 €	111.945 €	0 €
		Summe	1.051,42 €	2.831,81 €	4.036.401 €	10.871.319 €
		Summe Gesamttherapie			3.883,23 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro		
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	
Therapieschema mit Paclitaxel und FEC Trastuzumab Roche Paclitaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin(E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 4h	294,30 €	0,00 €	1.129.818 €	0 €	
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €	
		Infusionspauschale 60min	0,00 €	209,69 €	0 €	805.000 €	
		EKG	16,44 €	24,66 €	63.113 €	94.670 €	
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	69,02 €	103,53 €	264.968 €	397.452 €	
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €	11,00 €	54.898 €	42.229 €	
		Überwachung Leberfunktion	5,00 €	4,00 €	19.195 €	15.356 €	
		Überwachung Nierenfunktion	0,50 €	42,00 €	1.920 €	161.238 €	
		Elektrolyt Überwachung	2,40 €	1,50 €	9.214 €	5.759 €	
		Abdominelle Sonographie	0,00 €	16,13 €	0 €	61.923 €	
		Harn-Mikroskopie	0,00 €	0,75 €	0 €	2.879 €	
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	324,00 €	729,00 €	1.243.836 €	2.798.631 €	
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	284,00 €	923,00 €	1.090.276 €	3.543.397 €	
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg oral)	12,32 €	0,00 €	47.296 €	0 €	
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg i.v.)	6,04 €	0,00 €	23.188 €	0 €	
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg i.v.)	9,24 €	0,00 €	35.472 €	0 €	
		Summe	1.181,78 €	2.065,26 €	4.536.853 €	7.928.533 €	
		Summe Gesamttherapie			3.247,04 €		12.465.386 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
Therapieschema mit Paclitaxel und FAC Trastuzumab Roche Paclitaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin (A) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Praxisklinische Betreuung 2h	0,00 €	154,68 €	0 €	593.817 €
		Praxisklinische Betreuung 4h	294,30 €	0,00 €	1.129.818 €	0 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	144,22 €	0,00 €	553.661 €	0 €
		Infusionspauschale 60min	0,00 €	161,30 €	0 €	619.231 €
		EKG	16,44 €	73,98 €	63.113 €	284.009 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	69,02 €	276,08 €	264.968 €	1.059.871 €
		Myokard Szintigraphie	0,00 €	360,55 €	0,00 €	1.384.151 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €	11,00 €	54.898 €	42.229 €
		Überwachung Leberfunktion	5,00 €	4,00 €	19.195 €	15.356 €
		Überwachung Nierenfunktion	0,50 €	42,00 €	1.920 €	161.238 €
		Elektrolyt Überwachung	2,40 €	1,50 €	9.214 €	5.759 €
		Harnsäure	0,00 €	1,00 €	0,00 €	3.839 €
		Abdominelle Sonographie	0,00 €	16,13 €	0,00 €	61.923 €
		Thorax-Aufnahme	0,00 €	39,04 €	0,00 €	149.875 €
		Harn-Mikroskopie	0,00 €	0,75 €	0,00 €	2.879 €
		Inspektion der Mundhöhle	0,00 €	37,80 €	0,00 €	145.114 €
		Zubereitungspauschale für zytostatikahaltige parenterale Infusionen	324,00 €	729,00 €	1.243.836 €	2.798.631 €
		Zubereitungspauschale für parenterale Infusionen mit monoklonalen Antikörpern	284,00 €	923,00 €	1.090.276 €	3.543.397 €
		Begleitmedikation Dexamethason (20 mg oral)	12,32 €	0,00 €	47.296 €	0,00 €
		Begleitmedikation Diphenhydramin (50 mg i.v.)	6,04 €	0,00 €	23.188 €	0,00 €
		Begleitmedikation Cimetidin (300 mg i.v.)	9,24 €	0,00 €	35.472 €	0,00 €
Summe	1.181,78 €	2.831,81 €	4.536.853 €	10.871.319 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
			Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz	Neo-adjuvanz	Postneo-adjuvanz
		Summe Gesamttherapie	4.013,59 €		15.408.172 €	

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

¹ Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.

Die Kostenkalkulation der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Tabelle 3-41 impliziert, dass alle potentiell zum Anwendungsgebiet gehörenden 3.839 Patienten mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie behandelt werden und die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folglich für jeden dieser Patienten anfallen. Es gibt jedoch mehrere Gründe, warum Patienten des Anwendungsgebietes in der Versorgungsrealität nicht für eine Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen. Hierdurch werden die mögliche Patientenpopulation und folglich auch die Kosten für die GKV reduziert. Die in der Realität zu erwartenden Versorgungsanteile sind in Abschnitt 3.3.6 dargestellt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-42 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5 ,Tabelle 3-21) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-42: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a	
		Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz	Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz
Zu bewertendes Arzneimittel					
<u>NeoSphere Arm B</u>					
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	15.599,00 €	0,00 €	59.884.561 €	0 €
Trastuzumab Roche		9.492,73 €	28.478,19 €	36.442.590 €	109.327.771 €
Docetaxel		5.484,60 €	0,00 €	21.055.379 €	0 €
5-Fluoruracil (F)		0,00 €	13,58 €	0,00 €	52.134 €
Epirubicin (E)		0,00 €	1.049,34 €	0,00 €	4.028.416 €
Cyclophosphamid (C)		0,00 €	60,97 €	0,00 €	234.064 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		1.517,77 €	2.065,26 €	5.826.719 €	7.928.533 €
Summe		32.094,10 €	31.667,34 €	123.209.250 €	121.570.918 €
Summe Gesamttherapie		63.761,44 €		244.780.168 €	
<u>TRYPHAENA Arm A</u>					
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	21.838,60 €	0 €	83.838.385 €	0 €
Trastuzumab Roche		13.873,99 €	24.096,93 €	53.262.248 €	92.508.114 €
Docetaxel		4.022,04 €	0 €	15.440.612 €	0 €
5-Fluoruracil (F)		11,31 €	0 €	43.419 €	0 €
Epirubicin (E)		1.168,89 €	0 €	4.487.369 €	0 €
Cyclophosphamid (C)		60,97 €	0 €	234.064 €	0 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		2.748,49 €	1.043,89 €	10.551.453 €	4.007.494 €
Summe		43.724,29 €	25.140,82 €	167.857.549 €	96.515.608 €
Summe Gesamttherapie		68.865,11 €		264.373.157 €	
<u>TRYPHAENA Arm B</u>					
Pertuzumab	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	12.479,20 €	0 €	47.907.649 €	0 €
Trastuzumab Roche		7.302,10 €	30.668,82 €	28.032.762 €	117.737.600 €
Docetaxel		4.022,04 €	0 €	15.440.612 €	0 €
5-Fluoruracil (F)		11,31 €	0 €	43.419 €	0 €
Epirubicin (E)		1.168,89 €	0 €	4.487.369 €	0 €
Cyclophosphamid (C)		60,97 €	0 €	234.064 €	0 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		1.991,12 €	1.348,01 €	7.643.910 €	5.175.010 €
Summe		27.035,63 €	32.016,83 €	103.789.784 €	122.912.610 €
Summe Gesamttherapie		59.052,46 €		226.702.394 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a		
		Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz	Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz	
<u>TRYPHAENA Arm C</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Pertuzumab	21.838,60 €	0 €	83.838.385 €	0 €
Trastuzumab Roche		13.873,99 €	24.096,93 €	53.262.248 €	92.508.114 €	
Docetaxel		6.581,52 €	0 €	25.266.455 €	0 €	
Carboplatin		2.061,98 €	0 €	7.915.941 €	0 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen		2.717,68 €	1.043,89 €	10.433.174 €	4.007.494 €	
Summe		47.073,77 €	25.140,82 €	180.716.203 €	96.515.608 €	
Summe Gesamttherapie		72.214,59 €		277.231.811 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie²						
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FEC</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Trastuzumab Roche	9.492,73 €	28.478,19 €	36.442.590 €	109.327.771 €
Docetaxel		5.484,60 €	0 €	21.055.379 €	0 €	
5-Fluoruracil (F)		0 €	13,58 €	0 €	52.134 €	
Epirubicin (E)		0 €	1.049,34 €	0 €	4.028.416 €	
Cyclophosphamid (C)		0 €	60,97 €	0 €	234.064 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen		1.051,42 €	2.065,26 €	4.036.401 €	7.928.533 €	
Summe		16.028,75 €	31.667,34 €	61.534.371 €	121.570.918 €	
Summe Gesamttherapie		47.696,09 €		183.105.290 €		
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FAC</u>	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Trastuzumab Roche	9.492,73 €	28.478,19 €	36.442.590 €	109.327.771 €
Docetaxel		5.484,60 €	0,00 €	21.055.379 €	0,00 €	
5-Fluoruracil (F)		0,00 €	13,58 €	0,00 €	52.134 €	
Doxorubicin ¹ (A)		0,00 €	665,70 €	0,00 €	2.555.622 €	
Cyclophosphamid (C)		0,00 €	60,97 €	0,00 €	234.064 €	
Zusätzliche GKV-Leistungen		1.051,42 €	2.831,81 €	4.036.401 €	10.871.319 €	
Summe		16.028,75 €	32.050,25 €	61.534.371 €	123.040.910 €	
Summe Gesamttherapie		48.079,00 €		184.575.281 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a	
		Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz	Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FEC</u>					
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	9.492,73 €	28.478,19 €	36.442.590 €	109.327.771 €
Paclitaxel		4.291,61 €	0,00 €	16.475.491 €	0,00 €
5-Fluoruracil (F)		0,00 €	13,58 €	0,00 €	52.134 €
Epirubicin (E)		0,00 €	1.049,34 €	0,00 €	4.028.416 €
Cyclophosphamid (C)		0,00 €	60,97 €	0,00 €	234.064 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		1.181,78 €	2.065,26 €	4.536.853 €	7.928.533 €
Summe		14.966,12 €	31.667,34 €	57.454.935 €	121.570.918 €
Summe Gesamttherapie		46.633,46 €		179.025.853 €	
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FAC</u>					
Trastuzumab Roche	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	9.492,73 €	28.478,19 €	36.442.590 €	109.327.771 €
Paclitaxel		4.291,61 €	0,00 €	16.475.491 €	0,00 €
5-Fluoruracil (F)		0,00 €	13,58 €	0,00 €	52.134 €
Doxorubicin ¹ (A)		0,00 €	665,70 €	0,00 €	2.555.622 €
Cyclophosphamid (C)		0,00 €	60,97 €	0,00 €	234.064 €
Zusätzliche GKV-Leistungen		1.181,78 €	2.831,81 €	4.536.853 €	10.871.319 €
Summe		14.966,12 €	32.050,25 €	57.454.935 €	123.040.910 €
Summe Gesamttherapie		47.016,37 €		180.495.844 €	
Die Summe der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro wurde auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte dienen als Basis für weitere Kalkulationen. a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.					
¹ Die dargestellten Kosten basieren auf der 60mg/m ² Dosierung. Auf Basis der 30mg/m ² Dosierung ergeben sich Jahrestherapiekosten für Doxorubicin pro Patient von 332,85€					
² Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.					

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

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Herleitung der Behandlungsanteile

Die Zielpopulation von Pertuzumab umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. In Abschnitt 3.2.4 wird die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2015 mit 3.839 Patienten beziffert.

In den folgenden Abschnitten wird eine Abschätzung der real zu erwartenden Behandlungsanteile mit Pertuzumab im Anwendungsgebiet neoadjuvante Behandlung von primärem Brustkrebs getroffen. Ausgehend von der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2015 werden Patientengruppen zum Abzug gebracht, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für Pertuzumab in Frage kommen bzw. stationär behandelt werden. Um diese Patientengruppen zu quantifizieren, werden Daten aus von Roche in Auftrag gegebenen Patientendokumentationen zur aktuellen Versorgungssituation herangezogen.

Aktuelle Versorgungssituation

Ob Patienten für eine systemische neoadjuvante Therapie geeignet sind, hängt von mehreren Faktoren ab. Zum einen dürfen keine Kontraindikation gegenüber der Anti-HER2-Therapie oder der begleitenden Chemotherapie bestehen. Darüber hinaus müssen sich Patienten in einem adäquaten Allgemeinzustand (ECOG < 3) befinden und ihr Einverständnis zur Therapie gegeben haben.

Für die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in der Neoadjuvanz sind Kontraindikationen gegen Pertuzumab, Trastuzumab Roche sowie gegen die Chemotherapien Docetaxel, Paclitaxel, FEC/FAC und Carboplatin zu berücksichtigen. Für alle genannten Arzneimittel gehören hierzu die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels, sowie Schwangerschaft und Stillzeit. [1, 4, 7-13]

Trastuzumab Roche ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Ruhedyspnoe und bei Patienten, die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigen. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Trastuzumab Roche beziehen sich auf kardial vorbelastete Patienten (Myokardinfarkt, medizinisch behandlungsbedürftige Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese oder bestehende KHI (NYHA II-IV), LVEF < 55 %, andere Kardiomyopathien, medizinisch behandlungsbedürftige kardiale Arrhythmie, klinisch signifikante Herzklappenerkrankung, schlecht kontrollierbare Hypertonie und hämodynamisch relevanter Perikarderguss). Diese wurden in Studien mit Trastuzumab Roche nicht untersucht. Deshalb kann die Behandlung mit Trastuzumab Roche nicht empfohlen werden. [4]

Ebenso ist bei der Behandlung mit Pertuzumab auf kardiale Risikopatienten zu achten. Pertuzumab wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von < 50 % vor der Behandlung; KHI in der Anamnese; oder Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z.B. nicht kontrollierbare Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von > 360 mg/m² mit Doxorubicin oder einem Äquivalent. [1]

Docetaxel und Paclitaxel dürfen nicht bei Patienten mit weniger als 1500 neutrophilen Granulozyten sowie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen angewendet werden. [7]

Für das FEC- bzw. FAC-Regime sind die Gegenanzeigen aller Chemotherapien zu berücksichtigen. [8-10, 12] Bei allen Medikamenten besteht eine Kontraindikation für Patienten mit bestehender Knochenmarksdepression/-suppression sowie für eine aktive/floride systemische Infektion. Sowohl bei Fluorouracil, als auch bei Epirubicin und Doxorubicin ist auf schwere Leberfunktionsstörungen zu achten. Bei schweren Blutbildveränderungen darf Fluorouracil nicht eingesetzt werden. Epirubicin und Doxorubicin dürfen bei Patienten mit bestehender oder vorangegangener Einschränkung der Herzfunktion wie z.B. schwerer Arrhythmie, schwerer Myokardinsuffizienz oder kürzlichem Myokardinfarkt, nicht verabreicht werden. Cyclophosphamid ist zudem bei Patienten mit Blasenentzündung (Zystitis) und Harnabflussbehinderungen kontraindiziert.

Die Chemotherapiekombination mit Carboplatin ist bei Patienten mit schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min), bei blutenden Tumoren sowie bei bestehender schwerer Knochenmarksdepression kontraindiziert. [11]

Generell müssen alle Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aus den jeweiligen Fachinformationen beachtet werden. [1, 4, 7-13]

Eine von Roche beauftragte internationale Dokumentation zur Therapie von Patienten mit primärem Brustkrebs zeigt, dass in Deutschland 88 % der Patienten mit systemischer Therapie eine Chemotherapie erhielten. [32] Daher geht Roche davon aus, dass auch zukünftig ca. 12 % der Patienten mit primärem Brustkrebs aufgrund von Kontraindikationen, schlechtem Allgemeinzustand oder Ablehnung der Therapie keine Chemotherapie erhalten.

Bezogen auf die Zielpopulation kommen daher 88 % der potenziellen Patientenpopulation, also 3.379 Patienten für eine neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage.

Informationen zum Anteil der Patienten, die im deutschen Versorgungsalltag tatsächlich neoadjuvant behandelt werden, liefert eine weitere, von Roche beauftragte Patientendokumentation. Diese zeigt, dass 24,7 % der Patienten der Zielpopulation im Jahr 2014 eine neoadjuvante Therapie erhielten. [33] Ein Vergleich mit vorangegangenen Erhebungswellen verdeutlicht, dass die Rate der neoadjuvant behandelten Patienten seit einer Dekade immer bei ca. 20-30 % lag. Für den Abzug der Versorgungsanteile im vorliegenden Dossier wird entsprechend ein Anteil von 25 % angenommen. Somit ist davon auszugehen, dass von den grundsätzlich geeigneten 3.379 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet 845 Patienten tatsächlich neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Chemotherapie behandelt werden.

Tabelle 3-43: Anteil der Patienten der Zielpopulation, die neoadjuvant behandelt wurden [33]

	2004	2006	2008	2010	2012	2014
Dokumentierte Patienten	n = 52	n = 128	n = 159	n = 153	n = 123	n = 111
Anteil neoadjuvante Behandlung	30,0 %	19,6 %	17,8 %	19,5 %	19,4 %	24,7 %

Behandlungsanteile mit Pertuzumab

Die Schätzung der Behandlungsanteile mit Pertuzumab basiert auf internen Annahmen von Roche. Es wird davon ausgegangen, dass in den ersten 12 Monaten nach Zulassung insgesamt 62 % der in Frage kommenden erwachsenen GKV-Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel behandelt werden. Dies entspricht einer Patientenzahl von 524.

Kontraindikationen

Die Kontraindikationen, die für das Therapieschema aus Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel zu berücksichtigen sind, wurden bereits zu Beginn dieses Kapitels dargestellt (vgl. Abschnitt Aktuelle Versorgungssituation).

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen hinsichtlich eines Medikamentes wurden in den Studien zu Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung des primären Brustkrebses nicht untersucht.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch dennoch einen Teil der Behandlung erhalten, so dass der Versorgungsanteil mit Pertuzumab unterschätzt würde, rechnete man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation heraus. Zum anderen wurden viele Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen, dass die Zielpopulation auf Patienten mit Eignung für eine systemische Therapie eingeschränkt wurde. Alle verbleibenden Patienten können somit potenziell bis zum geplanten Therapieende der neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel behandelt werden.

Aufteilung ambulant / stationär

Zur Abschätzung, wie sich die neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab zukünftig auf den ambulanten und stationären Sektor verteilen wird, werden nochmals die Daten der nationalen Patientendokumentation herangezogen. [33] Von den Patienten mit primärem Brustkrebs, die zum Dokumentationszeitpunkt mindestens eine Chemotherapie erhielten, wurden 6 % stationär und 94 % in einer Klinikambulanz oder bei einem niedergelassenen Arzt behandelt. [33] Wendet man dies auf den erwarteten Versorgungsanteil in den ersten 12 Monaten nach Zulassung von 524 Patienten an, kommen für diesen Zeitraum insgesamt 493 Patienten für die ambulante und 31 Patienten für die stationäre Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel in Frage (Tabelle 3-44).

Tabelle 3-44: Anzahl der Patienten aus der Zielpopulation, die in den ersten 12 Monaten nach Zulassung voraussichtlich neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel behandelt werden

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	3.839
Eignung für Chemotherapie (88 %)	3.379
Neoadjuvante Behandlung (25 %)	845
Neoadjuvanter Behandlungsanteil mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Taxan für 2016 (62 %)	524
Versorgungsanteil Pertuzumab innerhalb der Zielpopulation	524 (\cong 13,6% der GKV-Zielpopulation)
davon ambulant (94 %)	493*
davon stationär (6%)	31*
*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell (Kapitel 3.2.4) sowie zur Abschätzung der ambulanten und stationären Patientenpopulation von Pertuzumab wurde die finale Schätzgröße aufgerundet, während in allen anderen Schritten mit präzisen Zahlen gerechnet wurde.	

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.

Tabelle 3-45: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile in den ersten 12 Monaten nach Zulassung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a		
			Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz	Gesamt
Zu bewertendes Arzneimittel					
<u>NeoSphere Arm B</u> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	63.761,44 €	15.822.391,30€	15.611.998,62€	31.434.390 €
<u>TRYPHAENA Arm A</u> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	68.865,11 €	21.556.074,97€	12.394.424,26€	33.950.499 €
<u>TRYPHAENA Arm B</u> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	59.052,46 €	13.328.565,59€	15.784.297,19€	29.112.863 €
<u>TRYPHAENA Arm C</u> Pertuzumab Trastuzumab Roche Docetaxel Carboplatin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	72.214,59 €	23.207.368,61€	12.394.424,26€	35.601.793 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a		
			Neoadjuvanz	Postneoadjuvanz	Gesamt
Zweckmäßige Vergleichstherapie²					
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FEC</u> Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	47.696,09 €	7.902.173,75 €	15.611.998,62€	23.514.172 €
<u>Therapieschema mit Docetaxel und FAC</u> Trastuzumab Roche Docetaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin ¹ (A) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	48.079,00 €	7.902.173,75 €	15.800.773,25€	23.702.947 €
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FEC</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel 5-Fluoruracil (F) Epirubicin (E) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	46.633,46 €	7.378.297,16 €	15.611.998,62€	22.990.296 €
<u>Therapieschema mit Paclitaxel und FAC</u> Trastuzumab Roche Paclitaxel 5-Fluoruracil (F) Doxorubicin ¹ (A) Cyclophosphamid (C)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	47.016,37 €	7.378.297,16 €	15.800.773,25€	23.179.070 €
¹ Die dargestellten Kosten basieren auf der 60mg/m ² Dosierung von Doxorubicin. Auf Basis der 30mg/m ² Dosierung würden sich die Gesamtkosten pro Patient um 332,85€ reduzieren. ² Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem primärem Brustkrebs ist aus Sicht von Roche Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel. Gemäß aktuellem Therapiestandard folgt auf die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zwingend eine postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab Roche bis zu einer Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr (17 Zyklen). Die Kostenberechnung zur ZVT ist daher um Angaben zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie ergänzt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden hier ebenfalls die maximal anfallenden Kosten dargestellt. Gemäß G-BA ist die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend“. Entsprechend kommen als ZVT auch Therapieschemata mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Paclitaxel und ggf. Doxorubicin in Frage. Hierfür werden die Therapiekosten ebenfalls für die neoadjuvante und postneoadjuvante Behandlungsphase dargestellt.					

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die ZVT (gerundet auf 2 Ziffern nach dem Komma) wurden in Abschnitt 3.3.5 dargestellt. Die oben in der Tabelle 3-45 dargestellten Kosten beziehen sich auf die Gesamtpopulation von 493 ambulant behandelten Patienten in den ersten 12 Monaten nach Zulassung, für den Fall, dass alle Patienten ab Tag 1 nach Zulassung behandelt würden.

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

Die Kalkulation auf Basis der Versorgungsanteile unterstellt, dass in den ersten 12 Monaten nach Zulassung insgesamt 62 % der Patienten, die für die neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Chemotherapie in Frage kommen, auch tatsächlich entsprechend behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage des jeweiligen Herstellers zu finden ist.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von Pertuzumab und der relevanten Vergleichstherapie Trastuzumab Roche in Kombination

mit Docetaxel bzw. Paclitaxel als unzureichend eingestuft. Aus diesem Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus, Dosierung pro kg und Dosierung pro m² verwendet. Analog wurde für Carboplatin und FEC bzw. FAC vorgegangen. Zur Definition der „Durchschnittspatientin“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. [17, 18]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15.05.2015; bei Carboplatin 01.06.2015, bei Paclitaxel und Doxorubicin, Diphenhydramin und Cimetidin: 1.08.2015). [24] 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. [22] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 15.05.2015 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). [24] Die Kosten pro mg wurden für Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet, für FEC, FAC, Paclitaxel und Carboplatin auf vier Stellen. Alle weiteren Berechnungen wurden auf Basis dieser gerundeten Werte kalkuliert.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel bzw. Paclitaxel sowie FEC bzw. FAC und Carboplatin durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Wenn spezifische Angaben sowohl in den Fachinformationen als auch in den Leitlinien fehlten, wurden basierend auf dem CSR der NeoSphere-Studie Annahmen zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung getroffen, um den klinischen Alltag so valide wie möglich darzustellen. Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15.05.2015; Carboplatin 01.06.2015; bei Paclitaxel und Doxorubicin, Diphenhydramin und Cimetidin: 1.08.2015) berechnet. [1, 4, 7-13, 20, 24]

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2015. [26]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab ist Verwurf nicht relevant. Für das Rückgrat der Therapie mit Pertuzumab bestehend aus Trastuzumab Roche und Docetaxel sowie für 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid und Carboplatin bzw. für die verschiedenen Therapieschemata der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird kein Verwurf berück-

sichtigt. Daher ergeben sich die Kosten je Arzneimittel aus der verbrauchten Anzahl an Packungen (bei Pertuzumab) bzw. aus der verbrauchten Anzahl an mg (bei allen anderen Arzneimitteln).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Für Abschnitt 3.3.6 wurden mehrere Datenquellen bezüglich ihrer Eignung für die Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation untersucht. Die hier zitierten Dokumentationen „HER2 BC Tracking Study“ und „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ wurden ausgewählt, da Roche nur aus diesen Quellen Daten im benötigten Detailgrad zur Verfügung stehen, um Angaben zu relevanten Versorgungsanteilen zu machen. Ausserdem enthalten diese beiden Quellen Patientendokumentationen sowohl von Gynäkologen als auch von Onkologen, jeweils aus dem ambulanten und stationären Bereich. Somit wird das gesamte Spektrum behandelnder Einrichtungen abgebildet. Methodik und Repräsentativität der beiden hier verwendeten Patientendokumentationen werden detaillierter bei den jeweiligen Referenzen dargestellt. [32, 33]

Aktuelle Versorgungssituation und Herleitung der Behandlungsanteile mit Pertuzumab

Kontraindikationen

Kontraindikationen für Pertuzumab und Trastuzumab Roche wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. [1, 4] Angaben zu Kontraindikationen gegen Taxane, FEC/FAC und Carboplatin wurden jeweils aus einer Fachinformation stellvertretend für alle Arzneimittel mit diesem Wirkstoff entnommen. [7-13]

Aktuelle Versorgungssituation

Die Annahmen zum Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, die keine Chemotherapie erhalten, basieren auf den Ergebnissen der „HER2 BC Tracking Study“. [32] Diese ist die einzige Roche vorliegende aktuelle Patientendokumentation, in der auch Fälle erfasst werden, die keine Chemotherapie erhalten. Für die im Rahmen dieses Nutzendossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse aller drei von ZS Associates durchgeführten Erhebungswellen aus dem Jahr 2014 zugrunde gelegt (Welle 2: Q2 / 2014, Welle 3: Q3 / 2014, Welle 4: Q4 / 2014).

Aufteilung ambulant / stationär

Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen aus der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“. [33]

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlungsanteile mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden dem „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ entnommen. [33]

Methodik der „HER2 BC Tracking Study“ [32]

Die „HER2 BC Tracking Study“ ist eine internationale Patientendokumentation, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG viermal jährlich durch ZS Associates seit dem zweiten

Quartal 2014 in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es, den Status-Quo der Behandlung beim frühen, nicht-metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom zu erfassen. Für die im Rahmen des vorliegenden Dossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse der drei von ZS Associates durchgeführten Wellen aus dem Jahr 2014 zugrunde gelegt. Insgesamt wurden in jeder dieser Wellen jeweils zwischen 42 und 61 internistische Onkologen und Gynäkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich in Deutschland befragt. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentiert dabei retrospektiv mindestens drei und maximal zwölf Patientenfälle mit frühem, nicht-metastasierten HER2-positivem Mammakarzinom, für die eine medikamentöse Therapie innerhalb der vorangegangenen 3 Monaten eingeleitet wurde. In jeder der drei Erhebungswellen wurden für Deutschland zwischen 167 und 285 Fälle dokumentiert. In allen drei Erhebungswellen zusammen wurden insgesamt 498 neo-/adjuvante HER2-positive Patientinnen mit dem Stadium \geq T2 betrachtet.

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

Methodik des „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ [33]

Der „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ ist eine Dokumentation realer Patientenfälle in Deutschland, die mit Unterstützung der Roche Pharma AG von der MMF GmbH durchgeführt wird (Erhebungszeitraum jeweils ein Monat). Erfasst werden die aktuelle Behandlungssituation beim neo-/adjuvanten und metastasierten Mammakarzinom (Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie) sowie alle abgeschlossenen Behandlungsschritte der Vortherapie. Bei der Erhebungswelle 1/2014 haben 292 Einrichtungen teilgenommen. Darunter befinden sich Gynäkologen und Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich. Jedes teilnehmende Zentrum hat dabei nach einem bestimmten Schlüssel- ausgehend von einem Stichtag - konsequent zeitlich rückwärts die jeweils letzten Patientinnen unter neo-/adjuvanter bzw. metastasierter Therapie dokumentiert. Im Rahmen der Erhebung dürfen ausschließlich Patientinnen erfasst werden, die im Dokumentationszeitraum mit klassischer Chemotherapie oder einer Chemotherapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden und bereits mindestens drei Therapiezyklen erhalten haben. Im Rahmen der Erhebungswelle W1 2014 wurden auf diese Weise 1.852 Patientenfälle erfasst.

Für die in diesem Dossier zitierten Auswertungen wurden die Ergebnisse aus der Welle W1 2014 sowie ergänzend aus den Wellen W1 2004-2010 herangezogen. Die Entscheidung für diese Wellen ist dadurch bedingt, dass nur alle zwei Jahre in einer umfangreichen Vorstufe die Versorgungsstruktur der Behandlung des Mammakarzinoms erfasst wird.

Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen klinischen Abteilungen und Versorgungsstufen sowie niedergelassenen Praxen erfolgt dabei auf Basis einer zweijährlich der Erhebung vorangehenden Zentrumsbefragung der MMF GmbH zur Versorgungsstruktur (Erhebungsphase I). Hierbei werden alle Einrichtungen, die mit der Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland befasst sind, unabhängig von ihrer Teilnahme an der Haupterhebung (Erhe-

bungsphase II), bezüglich der Quartalsprävalenzen in ihrer Einrichtung befragt. Die Auswertungsergebnisse der Zentrumsbefragung bestimmen dann die Zuweisung von zu dokumentierenden Fällen auf die verschiedenen Einrichtungstypen, Versorgungsstufen und Regionen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die dokumentierten Daten die realen Versorgungsverhältnisse widerspiegeln.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.

2. Roche. NeoSphere: Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196. Version 1: September 2010; Version 2: December 2010 (to include investigators' CVs); Version 3: June 2011 (to correct one patient's primary endpoint data and add biomarker results). 2011.

3. Roche. TRYPHAENA: Clinical Study Report – BO22280 - A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab, given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline-based chemotherapy or concomitantly with a non-anthracycline-based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer. Report No: 1046609; May 2012. 2012.

4. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.

5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365(9472): 1687-1717.

7. Accord. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://accord->

healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_DocetaxelAccord_MR_14.7.2014.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2014.

8. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.07.2015]. 2015.

9. Zyo Pharma. Epirubicin Zyo: Fachinformation [online]. Stand: 03.2010. URL: www.fachinfo.de 2010.

10. Ribosepharm. Ribofluor®: Fachinformation [online]. Stand: 09.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.07.2015]. 2012.

11. Accord. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2015.

12. Accord. Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2014. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DoxorubicinAccord_14_02_2014.pdf [Zugriff: 13.08.2015]. 2014.

13. Accord. Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_2_9.04.2015.pdf [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.

14. Fricke, U., Günther, J., Zawinell, A., Zeidan, R., WIdO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. Stand: 04.2015. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 20.05.2015]. 2015.

15. Fricke, U., Günther, J., Zawinell, A., Zeidan, R., WIdO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 04.2015. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 20.05.2015]. 2015.

16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L Antineoplastic and Immunomodulating Agents [online].

Stand: 12.2013. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01X&showdescription=yes [Zugriff: 13.07.2015]. 2013.

17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Durchschnittliche Körpermaße der weiblichen Bevölkerung im Jahr 2013 in Deutschland [online]. Stand: 11.2014. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 21.05.2015]. 2014.

18. Du Bois, D., Du Bois, E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; Sep;5(5): 303-11.

19. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 – Preisbildung für parenterale Lösungen. [online]. Stand: 01.2015. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2015.

20. Roche. NeoSphere: Final Clinical Study Report - WO20697 - A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer Report No. 1062325/February 2015. 2015.

21. National Kidney Foundation Inc (NKF). KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification [online]. Stand: 2002. URL: http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm [Zugriff: 13.07.2015]. 2002.

22. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 15. April 2015 (BGBl. I S. 583) geändert worden ist [online]. Stand: 12.2014. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2014.

23. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [online]. Stand: 06.2013. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2013.

24. Winapo Sql Lauer Taxe. LAUER-Taxe zu Endoxan (1 g Trockensubstanz), Dexa-CT (8 mg Tabletten), Docetaxel Accord (160 mg/8 ml Infusionslösungskonzentrat), Epirubicin Zyo (2 mg/ml Infusionslösungskonzentrat), Carboplatin Accord 10 mg/ml 600 mg Infusionslösungskonzentrat), Perjeta (420 mg Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung), Ribofluor (50 mg/ml Injektionslösung) und Herceptin (150 mg Trockensubstanz ohne Infusionslösungen), Paclitaxel (6 mg/ml, 100 mg/16,7 ml Infusionslösungskonzentrat); Doxorubicin (2 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung 200 mg), Diphenhydramin (Ampullen), Cimetidin (200 mg/2ml Ampullen), Fortecortin (2 mg Tabletten) [online]. Stand: 15.05.2015; 01.06.2015; 01.08.2015 [Zugriff: 15.05.2015, 01.06.2015, 13.08.2015]. 2015.

25. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 10.07.2015]. 2012.

26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 3/2015 [online]. Stand: 06.2015. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff: 14.07.2015]. 2015.

27. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Gültig ab 10.2009 [online]. Stand: 09.2009. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2009.

28. AbZ-Pharma GmbH. Dexa-CT 4 mg Tabletten; Dexa-CT 8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.07.2015]. 2013.

29. Merck. Fortecortin® 0,5 mg/2 mg/4 mg/8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2013.

30. Hevert. Diphenhydramin Hevert: Fachinformation [online]. Stand: 09.2013. URL: http://www.hevert.com/market-de/apotheker/de/arzneimittel/arzneimittel_von_az/produkt/diphenhydramin-hevert [Zugriff: 13.08.2015]. 2013.

31. AbZ-Pharma GmbH. Cimetidin-CT 200 mg/2 ml Ampullen: Fachinformation [online]. Stand: 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2013.

32. ZS Associates. HER2+ Breast Cancer Tracking Study; Q2-4/2014. 2014.

33. MMF GmbH. MMF Therapiemonitor Mammakarzinom; Welle 1/2014. 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Diagnostik

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

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

Dosierung

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

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

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

Initialdosis gut vertragen wird (wenn Docetaxel in Kombination mit Carboplatin, Trastuzumab und Pertuzumab angewendet wird, sollte die Docetaxel-Dosis nicht gesteigert werden).

Die Arzneimittel sollen sequenziell verabreicht und nicht im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Bei Pertuzumab und Trastuzumab ist die Reihenfolge der Verabreichung beliebig. Wenn der Patient Docetaxel erhält, soll dieses nach Pertuzumab und Trastuzumab verabreicht werden. Nach jeder Infusion von Pertuzumab wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine nachfolgende Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Metastasierter Brustkrebs

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

Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs

Pertuzumab sollte über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit neoadjuvanter Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie als Teil eines Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses verabreicht werden.

Nach der Operation sollten die Patienten adjuvant mit Trastuzumab behandelt werden, um 1 Jahr Behandlung zu vervollständigen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Verspätete oder versäumte Dosen

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

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

Dosierungsmodifikationen

Eine Dosisreduktion von Pertuzumab wird nicht empfohlen.

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

Eine Dosisreduktion von Trastuzumab wird nicht empfohlen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Trastuzumab.

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

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

Linksventrikuläre Dysfunktion

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

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

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

Wenn sich innerhalb von ungefähr 3 Wochen die LVEF nach wiederholter Beurteilung nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ein Absetzen von Pertuzumab und Trastuzumab ernsthaft in Erwägung gezogen werden, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Infusionsreaktionen

Wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Sobald die Symptome abklingen, kann die Infusion wieder aufgenommen werden. Behandlungen mit Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schnelle i.v.-Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika können ebenso zur Linderung der Symptome beitragen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Überdosierung

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

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

Art der Anwendung

Pertuzumab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung von Pertuzumab vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.2 und 6.6 der Fachinformation.

Die empfohlene Infusionsdauer für die Initialdosis beträgt 60 Minuten. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen über eine Dauer von 30 Minuten bis 60 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestive Herzinsuffizienz)

Ein Abfall der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, auch bei Pertuzumab. Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit Anthrazyklinen oder eine Strahlentherapie des Brustraums erhalten haben, können ein höheres Risiko für einen Abfall der LVEF haben. In der Zulassungsstudie CLEOPATRA war die Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

nicht mit einer höheren Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVD) oder einem Abfall der LVEF verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Im neoadjuvanten Setting (NeoSphere) war die Inzidenz von LVD bei den mit Pertuzumab behandelten Gruppen höher als bei denen, die kein Pertuzumab erhielten. Eine erhöhte Inzidenz von LVEF-Abfällen wurde auch bei Patienten beobachtet, die mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden; bei allen Patienten erholte sich die LVEF wieder auf $\geq 50\%$.

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

Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Perjeta und während der Behandlung mit Pertuzumab (im metastasierten Setting alle drei Zyklen und im neoadjuvanten Setting alle zwei Zyklen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF bei $< 40\%$ oder bei $40\% - 45\%$ liegt, verbunden mit einem Wert von $\geq 10\%$ -Punkten unter dem vor Behandlungsbeginn, sollten Pertuzumab und Trastuzumab ausgesetzt werden und innerhalb eines Zeitraumes von ungefähr 3 Wochen eine erneute Untersuchung der LVEF durchgeführt werden. Wenn sich die LVEF nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Pertuzumab und Trastuzumab abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Vor der Anwendung von Pertuzumab mit einem Anthrazyklin sollten die kardialen Risikofaktoren sorgfältig beachtet und gegen die medizinische Notwendigkeit für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Zur sequenziellen oder gleichzeitigen Anwendung von Pertuzumab mit Epirubicin, als Teil des FEC Behandlungsschemas (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation), liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten aus der Tryphaena-Studie vor. Es liegen keine Sicherheitsdaten zur Anwendung von Pertuzumab mit Doxorubicin vor.

Basierend auf den pharmakologischen Wirkungen von Pertuzumab und Anthrazyklinen könnte ein erhöhtes Risiko für kardiale Toxizitäten durch die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel im Vergleich zur sequenziellen Anwendung angenommen werden. Dies wurde in der TRYPHAENA-Studie jedoch nicht beobachtet. In dieser Studie wurden nur Chemotherapie-naive Patienten, die keine weitere Chemotherapie nach der Operation erhielten, mit geringen, kumulativen Dosen an Epirubicin (bis zu 300 mg/m^2) behandelt.

Infusionsreaktionen

Pertuzumab wurde mit Infusionsreaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu

60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30–60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Pertuzumab empfohlen. Wenn eine bedeutende Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit schweren Infusionsreaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erwogen werden. Die klinische Beurteilung sollte darauf beruhen, wie schwer die vorangegangene Reaktion und wie das Ansprechen auf die Behandlung der Nebenwirkung war (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Bei klinischen Prüfungen mit Pertuzumab wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Pertuzumab 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). Pertuzumab ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pertuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, vor allem während der ersten 3 Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie (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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die populationspharmakokinetische Analyse keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus der NeoSphere Studie im neoadjuvanten Setting bestätigt.

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Pertuzumab erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Pertuzumab eine effiziente Kontrazeption durchführen.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Pertuzumab wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.

Stillzeit

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Pertuzumab für die Mutter, die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Pertuzumab und Beuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder nicht-PVC Polyolefin, einschließlich Polyethylen, beobachtet. Glukoselösung

(5 %-ig) sollte nicht zur Verdünnung von Pertuzumab verwendet werden, da es chemisch und physikalisch in dieser Art von Lösung instabil ist.

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen beobachtet werden, darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Zubereitung sollte die Infusion umgehend angewendet werden (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen. Diese sind im Folgenden beschrieben: [2]

Bei Pertuzumab handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die in Tabelle 3-46 genannten Maßnahmen ab.

Tabelle 3-46: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
MO22324 (PHEREXA) Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination Trastuzumab und Capecitabin, mit oder ohne Pertuzumab, bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer Linie Trastuzumab-basierter Therapie im metastasierten Setting zu einer Progression gekommen ist	Dezember 2015
MO28047 (PERUSE) Eine multizentrische, offene, einarmige Studie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan als Erstlinientherapie bei Patienten mit HER2-positivem, fortgeschrittenem (metastasiertem oder lokal rezidivierendem) Brustkrebs	März 2019
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um Langzeitdaten zur Wirksamkeit in Bezug auf DFS und OS vorzulegen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie BO25126 (APHINITY), ein randomisierter multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter Vergleich von Chemotherapie plus Trastuzumab plus Placebo gegenüber Chemotherapie plus Trastuzumab und Pertuzumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit operablem HER2-positivem primärem Brustkrebs, einreichen.	Mai 2017
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die kardiale Sicherheit zu bewerten und weitere Daten zur Wirksamkeit im neoadjuvanten Setting vorzulegen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie WO29217 (BERENICE), eine multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und neoadjuvanter Anthrazyklin-basierter Standard-Chemotherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs, einreichen.	Mai 2017

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-47 dargestellt. [2-4]

Tabelle 3-47: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Exazerbation einer Chemotherapie- / Docetaxel-assoziierten Neutropenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Aussage in Abschnitt 4.8 der Fachinformation: „In der Zulassungsstudie CLEOPATRA kam es bei der Mehrzahl der Patienten beider Behandlungsgruppen zu mindestens einem Ereignis von Leukopenie (bei 63,0 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 58,3 % der mit Placebo behandelten Patienten), wovon die meisten Neutropenieereignisse waren. Eine febrile Neutropenie trat bei 13,7 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 7,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. In bei-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>den Behandlungsgruppen war der Anteil der Patienten, bei denen eine febrile Neutropenie auftrat, im ersten Therapiezyklus am höchsten und nahm danach stetig ab. Bei asiatischen Patienten wurde im Vergleich zu Patienten anderer Bevölkerungsgruppen und anderer geographischer Regionen in beiden Behandlungsgruppen eine erhöhte Inzidenz febriler Neutropenie beobachtet. Bei asiatischen Patienten war die Inzidenz febriler Neutropenie in der mit Perjeta behandelten Gruppe (25,8 %) höher als in der mit Placebo behandelten Gruppe (11,3 %).</p> <p>In der NeoSphere-Studie trat bei 8,4 % der neoadjuvant mit Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten febrile Neutropenie auf, im Vergleich zu 7,5 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie trat febrile Neutropenie bei 17,1 % der neoadjuvant mit Perjeta + TCH behandelten Patienten auf und bei 9,3 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie war die Häufigkeit von febriler Neutropenie bei Patienten, die sechs Zyklen Perjeta erhielten, höher als bei Patienten, die drei Zyklen Perjeta erhielten, unabhängig von der verabreichten Chemotherapie. Wie in der CLEOPATRA-Studie wurde in beiden neoadjuvanten Studien bei asiatischen Patienten im Vergleich zu anderen Patienten eine höhere Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie beobachtet. In der NeoSphere-Studie trat bei 8,3 % der neoadjuvant mit Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten febrile Neutropenie auf, im Vergleich zu 4,0 % der neoadjuvant mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten.“</p>
Infusionsreaktionen / Überempfindlichkeit/ Anaphylaxie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Aussage in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: „Perjeta wurde mit Infusionsreaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Perjeta empfohlen. Wenn eine bedeutende Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit schweren Infusionsreaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erwogen werden. Die klinische Beurteilung sollte darauf beruhen, wie schwer die vorangegangene Reaktion und wie das Ansprechen auf die Behandlung der Nebenwirkung war (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreak-</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>tionen überwacht werden. Bei klinischen Prüfungen mit Perjeta wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Perjeta muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Perjeta ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pertuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).“</p>
Kongestive Herzinsuffizienz	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusatzmaßnahmen:</p> <p>TRYPHAENA-Studie (BO22280)</p> <p>PEREXA-Studie (MO22324)</p> <p>APHINITY-Studie (BO25126)</p> <p>CLEOPATRA-Studie (WO20698)</p> <p>PERUSE-Studie (MO28047)</p> <p>BERENICE-Studie (WO29217)</p>	<p>Aussage in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: „Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab muss mindestens über einen Zeitraum von 3 Wochen unterbrochen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeichen und Symptome, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen (Perjeta sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde) - Abfall der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) auf unter 40 % - LVEF von 40 % - 45 % verbunden mit einem Abfall von ≥ 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn. <p>Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist oder bei 40 % - 45 % verbunden mit einem Wert, der < 10 %-Punkte unter dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn liegt.</p> <p>Wenn sich innerhalb von ungefähr 3 Wochen die LVEF nach wiederholter Beurteilung nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ein Absetzen von Perjeta und Trastuzumab ernsthaft in Erwägung gezogen werden, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: “Ein Abfall der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, auch bei Perjeta. Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit Anthrazyklinen oder eine Strahlentherapie des Brustraums erhalten haben, können ein höheres Risiko für einen Abfall der LVEF haben. In der Zulassungstudie CLEOPATRA war die Anwendung von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Placebo in</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs nicht mit einer höheren Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVD) oder einem Abfall der LVEF verbunden (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Im neoadjuvanten Setting (NeoSphere) war die Inzidenz von LVD bei den mit Perjeta behandelten Gruppen höher als bei denen, die kein Perjeta erhielten. Eine erhöhte Inzidenz von LVEF-Abfällen wurde auch bei Patienten beobachtet, die mit Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden; bei allen Patienten erholte sich die LVEF wieder auf $\geq 50\%$.</p> <p>Perjeta wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von $\leq 50\%$ vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf $< 50\%$ während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z.B. nicht kontrollierbare Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von $> 360 \text{ mg/m}^2$ mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.</p> <p>Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Perjeta und während der Behandlung mit Perjeta (im metastasierten Setting alle drei Zyklen und im neoadjuvanten Setting alle zwei Zyklen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF bei $< 40\%$ oder bei $40\% - 45\%$ liegt, verbunden mit einem Wert von $\geq 10\%$-Punkten unter dem vor Behandlungsbeginn, sollten Perjeta und Trastuzumab ausgesetzt werden und innerhalb eines Zeitraumes von ungefähr 3 Wochen eine erneute Untersuchung der LVEF durchgeführt werden. Wenn sich die LVEF nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Perjeta und Trastuzumab abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Zusatzmaßnahmen:</p> <p>TRYPHAENA: Nach Abschluss der Behandlung mit Trastuzumab muss die LVEF in den ersten zwei Jahren alle 6 Monate untersucht werden, anschließend einmal jährlich in den darauf folgenden beiden Jahren.</p> <p>PHEREXA: Untersuchung der Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Capecitabin (bekannt für einen potentiellen kardialen ischämischen Effekt)</p> <p>APHINITY: Inzidenz von KHI und/oder Abfall der LVEF einschließlich kardialer Langzeitüberwachung über bis zu 10 Jahre</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>Nachbeobachtung.</p> <p>CLEOPATRA: Langzeitnachbeobachtung kardialer Ereignisse</p> <p>PERUSE: Unabhängiges Safety Monitoring Board wird weitere Informationen und die Charakterisierung des kardialen Risikos von Patienten, die Pertuzumab erhalten, liefern.</p> <p>BERENICE: Zur Beurteilung der kardialen Sicherheit einer neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Anthrazyklin/Taxan-basierten Chemotherapie-Regimen.</p>
Mukositis	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Als eine (sehr häufige) Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Aussage auch im Unterabschnitt "Febrile Neutropenie" im Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung": „Eine symptomatische Behandlung der Mukositis und der Diarrhoe sollte in Erwägung gezogen werden.“
Diarrhoe > Grad 3	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Aussage in Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</p> <p>„In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs kam es bei 68,4 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 48,7 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Diarrhoe. Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad und traten in den ersten Behandlungszyklen auf. Die Inzidenz von Diarrhoe vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien betrug bei den mit Perjeta behandelten Patienten 9,3 %, im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die mediane Dauer der längsten Episode war bei den mit Perjeta behandelten Patienten 18 Tage und bei den mit Placebo behandelten Patienten 8 Tage. Ereignisse von Diarrhoe sprachen gut auf eine proaktive Behandlung mit Antidiarrhoika an.“</p>
Interstitielle Lungenerkrankung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Als eine (gelegentliche) Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.
Mögliche bedeutende Risiken		
Oligohydramnie	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusatzmaßnahmen: MoTHER Schwangerschaftsregister der USA</p> <p>Global Enhanced PV Pregnancy Program</p>	<p>Aussage in Abschnitt 4.6 der Fachinformation: „Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Perjeta wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.“</p> <p>Zusatzmaßnahmen: Zur Erhebung zusätzlicher Informationen über Frauen mit Exposition gegenüber Pertuzumab während der Schwangerschaft und in den sechs Monaten vor der Empfängnis und zur Nachbeobachtung des Kindes nach der Geburt sowie nach 3, 6 und 12 Lebensmonaten, um mögliche unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen besser zu untersuchen und zu beschreiben.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige fehlende Informationen		
Risiko bei Patienten > 75 Jahren	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Aussage in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: „Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur sehr begrenzte Daten vor.“
Risiko bei Schwangeren	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusatzmaßnahmen: MoTHER Schwangerschaftsregister der USA Global Enhanced PV Pregnancy Program	Aussage in Abschnitt 4.6 der Fachinformation: „Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Perjeta wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.“ Zusatzmaßnahmen: Zur Erhebung zusätzlicher Informationen über Frauen mit Exposition gegenüber Pertuzumab während der Schwangerschaft und in den sechs Monaten vor der Empfängnis und zur Nachbeobachtung des Kindes nach der Geburt sowie nach 3, 6 und 12 Lebensmonaten, um mögliche unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen besser zu untersuchen und zu beschreiben.
Risiko bei stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusatzmaßnahmen: MoTHER Schwangerschaftsregister der USA Global Enhanced PV Pregnancy Program	Aussage in Abschnitt 4.6 der Fachinformation: „Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Perjeta für die Mutter, die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 5.2).“ Zusatzmaßnahmen: Zur Erhebung zusätzlicher Informationen über Frauen mit Exposition gegenüber Pertuzumab während der Schwangerschaft und in den sechs Monaten vor der Empfängnis und zur Nachbeobachtung des Kindes nach der Geburt sowie nach 3, 6 und 12 Lebensmonaten, um mögliche unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen besser zu untersuchen und zu beschreiben.
Risiko für die Fertilität beim Menschen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusatzmaßnahmen: U.S. Schwangerschaftsregister MoTHER Global Enhanced PV Pregnancy Program	Aussage in Abschnitt 4.6 der Fachinformation: „Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. Aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe liegen nur sehr begrenzte Daten in Hinblick auf das Risiko von unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das männliche Fortpflanzungssystem vor. Bei Exposition von geschlechtsreifen weiblichen Cynomolgus-Affen gegenüber Pertuzumab wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.“ Zusatzmaßnahmen: Zur Erhebung zusätzlicher Informationen über Frauen mit Exposition gegenüber Pertuzumab während der Schwangerschaft und in den sechs Monaten vor der Empfängnis und zur Nachbeobach-

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>tung des Kindes nach der Geburt sowie nach 3, 6 und 12 Lebensmonaten, um mögliche unerwünschte Schwangerschaftskomplikationen besser zu untersuchen und zu beschreiben.</p>
<p>Risiko bei männlichen Patienten mit Brustkrebs</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p>	<p>Aussage in Abschnitt 5.3 der Fachinformation: „Es wurden keine spezifischen Fertilitätsstudien bei Tieren zur Beurteilung des Einflusses von Pertuzumab durchgeführt. Aus der Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen können keine endgültigen Schlüsse in Bezug auf unerwünschte Wirkungen auf männliche Fortpflanzungsorgane gezogen werden.“</p>
<p>Risiko bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusatzmaßnahmen: TRYPHAENA Studie (BO22280) PHEREXA Studie (MO22324) Aphinity Studie (BO25126) CLEOPATRA Studie (WO20698) PERUSE Studie (MO28047)</p>	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation für Perjeta gibt den Algorithmus für Dosisunterbrechungen auf Basis der LVEF an:</p> <p>„Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab muss mindestens über einen Zeitraum von 3 Wochen unterbrochen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeichen und Symptome, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen (Perjeta sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde) - Abfall der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) auf unter 40 % - LVEF von 40 % - 45 % verbunden mit einem Abfall von ≥ 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn. <p>Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist oder bei 40 % - 45 % verbunden mit einem Wert, der < 10 %-Punkte unter dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn liegt.</p> <p>Wenn sich innerhalb von ungefähr 3 Wochen die LVEF nach wiederholter Beurteilung nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ein Absetzen von Perjeta und Trastuzumab ernsthaft in Erwägung gezogen werden, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.4: „Perjeta wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von ≤ 50 % vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf < 50 % während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z.B. nicht kontrollier-</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>bare Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von > 360 mg/m² mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.</p> <p>Zusatzmaßnahmen:</p> <p>TRYPHAENA: Nach Abschluss der Behandlung mit Trastuzumab, muss die LVEF in den ersten zwei Jahren alle 6 Monate untersucht werden, anschließend einmal jährlich in den darauf folgenden beiden Jahren.</p> <p>PEREXA: Untersuchung der Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Capecitabin (bekannt für einen potentiellen kardialen ischämischen Effekt)</p> <p>APHINITY: Inzidenz von KHI und/oder Abfall der LVEF einschließlich kardialer Langzeitüberwachung über bis zu 10 Jahre Nachbeobachtung.</p> <p>CLEOPATRA: Langzeitnachbeobachtung kardialer Ereignisse</p> <p>PERUSE: Unabhängiges Safety Monitoring Board wird weitere Informationen und die Charakterisierung des kardialen Risikos von Patienten, die Pertuzumab erhalten, liefern.</p>
Risiko bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Aussage in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.“
Risiko bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Aussage in Abschnitt 4.2 der Fachinformation: „Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Perjeta erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).“
Risiko bei mangelnder Wirksamkeit wegen Immunität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Aussage in Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirkung von ATAs auf die Wirksamkeit von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu bewerten.“
Quelle: [2-4]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.
2. Roche. EPAR Product Information. 2015.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Perjeta: EMA/CHMP/285991/2015; Procedure No. EMEA/H/C/002547/II/0010. Stand: 06.2015. 2015.
4. Roche. THE EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PERTUZUMAB / PERJETA® Version number: 5.1. Stand: 05.2015. 2015.