

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Juni 2014 (BAnz AT 02.07.2014 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin wie folgt ergänzt:**

Trastuzumab Emtansin

Beschluss vom: 19. Juni 2014

In Kraft getreten am: 19. Juni 2014

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®]) ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen)
oder
- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Strahlentherapie oder einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

- Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin:

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Teilpopulation c): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

- Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Studienergebnisse der EMILIA-Studie nach Endpunkten:

Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend:

Endpunkt	Interventionsgruppe Trastuzumab Emtansin		Kontrollgruppe Lapatinib + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Monate (Median) [95%-KI]	N	Monate (Median) [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert AD	
Mortalität^{1, 2}						
Gesamtüberleben	303	30,9 [25,4; n.e.]	302	23,7 [20,9; 33,9]	HR: 0,70 [0,53; 0,92] 0,010 7,2 Monate	
Morbidität^{3, 4}						
PFS	303	9,0 [7,3; 10,6]	302	6,9 [6,0; 8,3]	HR: 0,69 [0,55; 0,85] < 0,001 2,1 Monate	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisch/funktionale Komponente des FACT-B)^{1, 2}						
Zeit bis zur Verschlechterung	277	6,6 [5,4; 8,9]	278	5,5 [4,2; 6,9]	HR: 0,80 [0,65; 0,99] 0,0495 1,1 Monate	

Endpunkt	Interventionsgruppe Trastuzumab Emtansin		Kontrollgruppe Lapatinib + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Nebenwirkungen^{1, 2}						
UEs gesamt	300	288 (96,0)	297	289 (97,3)	k.A.	k.A.
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	300	128 (42,7)	297	172 (57,9)	RR: 0,74 [0,63; 0,87] < 0,001	HR: 0,61 [0,48; 0,77] < 0,001
SUEs gesamt	300	57 (19,0)	297	58 (19,5)	RR: 0,97 [0,70; 1,35] 0,870	HR: 0,85 [0,59; 1,23] 0,386
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	300	21 (7,0)	297	34 (11,4)	RR: 0,61 [0,36; 1,03] 0,064	HR: 0,50 [0,29; 0,87] 0,013

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A14-01, Trastuzumab Emtansin

² Zweiter Datenschnitt Juli 2012

³ Daten aus: Dossier Trastuzumab Emtansin Modul 4A

⁴ Erster Datenschnitt Januar 2012

Endpunkt	Interventionsgruppe Trastuzumab Emtansin		Kontrollgruppe Lapatinib + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Nebenwirkungen von besonderem Interesse ^{1,2}					
Blutungen (CTCAE-Grad 1-3)	300	99 (33,0)	297	44 (14,8)	RR: 2,23 [1,62; 3,06] < 0,001
Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3)	300	7 (2,3)	297	59 (19,9)	RR: 0,12 [0,05; 0,25] < 0,001
Hand-Fuß- Syndrom (CTCAE-Grad 3)	300	0	297	53 (17,8)	Peto-OR: 0,11 [0,06; 0,19] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Trastuzumab Emtansin		Kontrollgruppe Lapatinib + Capecitabin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die bei > 3% der Patienten auftraten ^{1,2}				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)	300	49 (16,3)	297	27 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen)	300	17 (5,7)	297	70 (23,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z.B. Asthenie, Ermüdung, Schleimhautentzündung)	300	17 (5,7)	297	23 (7,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	300	11 (3,7)	297	8 (2,7)
Untersuchungen (z.B. Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht)	300	32 (10,7)	297	17 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z.B. Dehydratation, Hypokaliämie)	300	10 (3,3)	297	19 (6,4)
Erkrankungen des Nervensystems (z.B. periphere Neuropathie)	300	20 (6,7)	297	9 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	300	5 (1,7)	297	10 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes (z.B. Hand-Fuß-Syndrom)	300	3 (1,0)	297	68 (22,9)

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast, HR: Hazard Ratio, k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, n.e.: nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PFS: progressionsfreies Überleben, RR: relatives Risiko, (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation laut Anwendungsgebiet: 3300 bis 5120 Patienten

Teilpopulation a): nicht quantifizierbar

Teilpopulation b): ca. 2960 Patienten

Teilpopulation c): ca. 1160 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kadcyla[®] (Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Kadcyla[®] soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte erfolgen (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmen, und weiteren an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen).

Bevor mit der Anwendung von Trastuzumab Emtansin begonnen wird, muss bei den Patienten ein HER2-positiver Tumorstatus vorliegen. Der Nachweis muss durch einen validierten, hochsensitiven Test erfolgt sein.

Für Patienten ≥ 75 Jahre oder mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Status 2) liegen bislang nur unzureichende Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Kadcyla[®] vor.

4. Therapiekosten*Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs*

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	alle 21 Tage, 3,6 mg/kg 245,2 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Strahlentherapie	Strahlentherapie eines Lokalrezidivs	1 Zyklus	30 - 35	30 - 35
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :				
Poly-Chemotherapien				
CMF-Protokoll (modifiziert)				
5-Fluorouracil	alle 21 Tage 600 mg/m ² 1050 mg	17 Zyklen	1	17
Methotrexat	alle 21 Tage 40 mg/m ² 70 mg	17 Zyklen	1	17
Cyclophosphamid i.v.	alle 21 Tage 600 mg/m ² 1050 mg	17 Zyklen	1	17
Lapatinib plus Capecitabin				
Lapatinib	täglich 1250 mg	kontinuierlich	1	365
Capecitabin	alle 21 Tage, an Tag 1-14 täglich 2000 mg/m ² 2x täglich 1750 mg	17 Zyklen	14	238
Monotherapien				
Doxorubicin ⁷	alle 21 Tage 60 - 75 mg/m ² 105 mg - 131,3 mg	6 - 9 Zyklen	1	6 - 9
Mitoxantron ⁸	alle 21 Tage 12 - 14 mg/m ² 21 - 24,5 mg	14 - 16 Zyklen	1	14 - 16
Vinorelbin i.v.	alle 7 Tage 25 - 30 mg/m ² 43,75 - 52,5 mg	52 Zyklen	1	52

⁵ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,75 m² und einem Gewicht von 68,1 kg⁶ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und den sich daraus ergebenden Kombinationsmöglichkeiten werden hier nur beispielhaft einige kostengünstige und kostenintensive Therapien dargestellt.⁷ Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m²⁸ Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 200 mg/m²

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab Emtansin	100 mg	100 mg	17 Packungen
	160 mg	160 mg	17 Packungen
(1x 100 mg) + (1x 160 mg) = 260 mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :			
Poly-Chemotherapien			
CMF-Protokoll (modifiziert)			
5-Fluorouracil	50 mg/ml	5 ml (250 mg)	17 Packungen
	50 mg/ml	20 ml (1.000 mg)	17 Packungen
(1x 250 mg) + (1x 1.000 mg) = 1.250 mg			
Methotrexat	25 mg/ml	1 ml (25 mg)	17 Packungen
	25 mg/ml	2 ml (50 mg)	17 Packungen
(1x 25 mg) + (1x 50 mg) = 75 mg			
Cyclophosphamid i.v.	500 mg	500 mg	17 Packungen
	1.000 mg	1.000 mg	17 Packungen
(1x 500 mg) + (1x 1.000 mg) = 1.500 mg			
Lapatinib plus Capecitabin			
Lapatinib	250 mg	70 Tabletten	1.825 Tabletten
(5x 250 mg) = 1250 mg			
Capecitabin	150 mg	120 Tabletten	476 Tabletten
	300 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
	500 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
{[(1x 150 mg) + (2x 300 mg) + (2x 500 mg)]x 2} = 3500 mg			
Monotherapien			
Doxorubicin	2mg/ml	5 ml (10 mg)	7 - 9 Packungen (Dosierung a)
	2mg/ml	50 ml (100 mg)	7 - 9 Packungen (Dosierung a)
	2mg/ml	75 ml (150 mg)	6 - 7 Packungen (Dosierung b)
(1x 10 mg) + (1x 100 mg) = 110 mg (Dosierung a) (1x 150 mg) = 150 mg (Dosierung b)			
Mitoxantron	2 mg/ml	12,5 ml (25 mg)	14 - 16 Packungen
Vinorelbin i.v.	10 mg/ml	1 ml (10 mg)	52 Packungen
	10 mg/ml	5 ml (50 mg)	52 Packungen
(1x 10 mg) + (1x 50 mg) = 60 mg			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab Emtansin 100mg	2.552,63 €	2.408,32 € [1,80 € ¹⁰ ; 142,51 € ¹¹]
Trastuzumab Emtansin 160 mg	4.049,81 €	3.820,00 € [1,80 € ¹⁰ ; 228,01 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :		
Poly-Chemotherapien		
CMF-Protokoll (modifiziert)		
5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,12 € ¹¹]
5-Fluorouracil 1000 mg	16,34 €	14,12 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,42 € ¹¹]
Methotrexat 25 mg	23,18 €	19,83 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,55 € ¹¹]
Methotrexat 50 mg	23,45 €	20,07 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,58 € ¹¹]
Cyclophosphamid i.v. 500 mg	22,80 €	20,35 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,65 € ¹¹]
Cyclophosphamid i.v. 1000 mg	29,76 €	26,92 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,04 € ¹¹]
Lapatinib plus Capecitabin		
Lapatinib 250 mg	1.722,43 €	1.510,68 € [1,80 € ¹⁰ ; 209,95 € ¹¹]
Capecitabin 150 mg	49,74 €	43,03 € [1,80 € ¹⁰ ; 4,91 € ¹¹]
Capecitabin 300 mg	88,48 €	76,87 € [1,80 € ¹⁰ ; 9,81 € ¹¹]
Capecitabin 500 mg	139,98 €	121,86 € [1,80 € ¹⁰ ; 16,32 € ¹¹]
Monotherapien		
Doxorubicin 10 mg	39,98 €	35,89 € [1,80 € ¹⁰ ; 2,29 € ¹¹]
Doxorubicin 100 mg	285,46 €	261,95 € [1,80 € ¹⁰ ; 21,71 € ¹¹]
Doxorubicin 150 mg	418,02 €	384,03 € [1,80 € ¹⁰ ; 32,19 € ¹¹]
Mitoxantron 25 mg	291,53 €	276,42 € [1,80 € ¹⁰ ; 13,31 € ¹¹]
Vinorelbin i.v. 10 mg	39,25 €	36,11 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,34 € ¹¹]

⁹ Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2014

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V

Vinorelbin i.v. 50 mg	152,31 €	143,80 € [1,80 € ¹⁰ ; 6,71 € ¹¹]
--------------------------	----------	--

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab Emtansin	105.881,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Strahlentherapie	1.194,00 € - 2.388,00 € ¹²
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :	
CMF-Protokoll (modifiziert)	1.902,64 €
Lapatinib plus Capecitabin	41.132,87 €
Doxorubicin	2.084,88 - 2.688,21 €
Mitoxantron	3.869,88 - 4.422,72 €
Vinorelbin	7.477,60 - 9.355,32 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung¹³

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	79 €	1	17	1.343 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
CMF-Protokoll (modifiziert)	79 €	3	17	4.029 €
Doxorubicin	79 €	1	6 - 9	474 - 711 €
Mitoxantron	79 €	1	8 - 9	632 - 711 €
Vinorelbin	79 €	1	52	4.108 €

¹²Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach Abrechnungsstatistik der KBV 2012

¹³Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	alle 21 Tage, 3,6 mg/kg 245,2 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lapatinib plus Capecitabin				
Lapatinib	täglich 1250 mg	kontinuierlich	1	365
Capecitabin	alle 21 Tage, an Tag 1-14 täglich 2000 mg/m ² 2x täglich 1750 mg	17 Zyklen	14	238

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab Emtansin	100 mg	100 mg	17 Packungen
	160 mg	160 mg	17 Packungen
(1x 100 mg) + (1x 160 mg) = 260 mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lapatinib plus Capecitabin			
Lapatinib	250 mg	70 Tabletten	1.825 Tabletten
(5x 250 mg) = 1250 mg			
Capecitabin	150 mg	120 Tabletten	476 Tabletten
	300 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
	500 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
[(1x 150 mg) + (2x 300 mg) + (2x 500 mg)]x 2 = 3500 mg			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab Emtansin 100 mg	2.552,63 €	2.408,32 € [1,80 € ¹⁰ ; 142,51 € ¹¹]
Trastuzumab Emtansin 160 mg	4.049,81 €	3.820,00 € [1,80 € ¹⁰ ; 228,01 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lapatinib 250 mg	1.722,43 €	1.510,68 € [1,80 € ¹⁰ ; 209,95 € ¹¹]

Capecitabin 150 mg	49,74 €	43,03 € [1,80 € ¹⁰ ; 4,91 € ¹¹]
Capecitabin 300 mg	88,48 €	76,87 € [1,80 € ¹⁰ ; 9,81 € ¹¹]
Capecitabin 500 mg	139,98 €	121,86 € [1,80 € ¹⁰ ; 16,32 € ¹¹]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab Emtansin	105.881,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Lapatinib plus Capecitabin	41.132,87 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung¹³

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	79 €	1	17	1.343 €

Teilpopulation c): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	alle 21 Tage 3,6 mg/kg 245,2 mg	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :				
Poly-Chemotherapien				
CMF-Protokoll (klassisch)				
5-Fluorouracil	alle 28 Tage an Tag 1 und 8 600 mg/m ² 1050 mg	13 Zyklen	2	26
Methotrexat	alle 28 Tage an Tag 1 und 8 40 mg/m ² 70 mg	13 Zyklen	2	26

Cyclophosphamid p.o.	alle 28 Tage an Tag 1 bis 14 100 mg/m ² 175 mg	13 Zyklen	14	182
CMF-Protokoll (modifiziert)				
5-Fluorouracil	alle 21 Tage 600 mg/m ² 1050 mg	17 Zyklen	1	17
Methotrexat	alle 21 Tage 40 mg/m ² 70 mg	17 Zyklen	1	17
Cyclophosphamid i.v.	alle 21 Tage 600 mg/m ² 1050 mg	17 Zyklen	1	17
Monotherapien				
Trastuzumab	initial 8 mg/kg 544,8 mg dann alle 21 Tage 6 mg/kg 408,6 mg	17 Zyklen	1	17
Doxorubicin ⁷	alle 21 Tage 60 - 75 mg/m ² 105 mg - 131,3 mg	6 - 9 Zyklen	1	6 - 9
Doxorubicin (Caelyx [®])	alle 28 Tage 50 mg/m ² 87,5 mg	13 Zyklen	1	13
Mitoxantron ⁸	alle 21 Tage 12 - 14 mg/m ² 21 - 24,5 mg	14 - 16 Zyklen	1	14 - 16
Vinorelbin i.v.	alle 7 Tage 25 - 30 mg/m ² 43,75 - 52,5 mg	52 Zyklen	1	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab Emtansin	100 mg	100 mg	17 Packungen
	160 mg	160 mg	17 Packungen
(1 x 100 mg) + (1 x 160 mg) = 260 mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :			
Poly-Chemotherapien			
CMF-Protokoll (klassisch)			
5-Fluorouracil	50 mg/ml	5 ml (250 mg)	26 Packungen
	50 mg/ml	20 ml (1.000) mg	26 Packungen
(1 x 250 mg) + (1 x 1.000 mg) = 1.250 mg			

Methotrexat	25 mg/ml	1 ml (25 mg)	26 Packungen
	25 mg/ml	2 ml (50 mg)	26 Packungen
(1 x 25 mg) + (1 x 50 mg) = 75 mg			
Cyclophosphamid p.o.	50 mg	100 Tabletten	728 Tabletten
(4 x 50 mg) = 200 mg			
<i>CMF-Protokoll (modifiziert)</i>			
5-Fluorouracil	50 mg/ml	5 ml (250 mg)	17 Packungen
	50 mg/ml	20 ml (1.000 mg)	17 Packungen
(1 x 250 mg) + (1 x 1.000 mg) = 1.250 mg			
Methotrexat	25 mg/ml	1 ml (25 mg)	17 Packungen
Methotrexat	25 mg/ml	2 ml (50 mg)	17 Packungen
(1 x 25 mg) + (1 x 50 mg) = 75 mg			
Cyclophosphamid i.v.	500 mg	500 mg	17 Packungen
	1.000 mg	1.000 mg	17 Packungen
(1 x 500 mg) + (1 x 1.000 mg) = 1.500 mg			
Monotherapien			
Trastuzumab	150 mg	150 mg	51 + 1 = 52 Packungen
(3 x 150 mg) = 450 mg			
Doxorubicin	2 mg/ml	5 ml (10 mg)	7 - 9 Packungen (Dosierung a)
	2 mg/ml	50 ml (100 mg)	7 - 9 Packungen (Dosierung a)
	2 mg/ml	75 ml (150 mg)	6 - 7 Packungen (Dosierung b)
(1 x 10 mg) + (1 x 100 mg) = 110 mg (Dosierung a) (1 x 150 mg) = 150 mg (Dosierung b)			
Doxorubicin (Caelyx®)	2 mg/ml	10 ml (20 mg)	65 Packungen
(5 x 20 mg) = 100 mg			
Mitoxantron	2 mg/ml	12,5 ml (25 mg)	14 - 16 Packungen
Vinorelbin i.v.	10 mg/ml	1 ml (10 mg)	52 Packungen
	10 mg/ml	5 ml (50 mg)	52 Packungen
(1 x 10 mg) + (1 x 50 mg) = 60 mg			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab Emtansin 100 mg	2.552,63 €	2.408,32 € [1,80 € ¹⁰ ; 142,51 € ¹¹]
Trastuzumab Emtansin 160 mg	4.049,81 €	3.820,00 € [1,80 € ¹⁰ ; 228,01 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :		
Poly-Chemotherapien		
CMF-Protokoll (klassisch)		

5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,12 € ¹¹]
5-Fluorouracil 1000 mg	16,34 €	14,12 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,42 € ¹¹]
Methotrexat 25 mg	23,18 €	19,83 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,55 € ¹¹]
Methotrexat 50 mg	23,45 €	20,07 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,58 € ¹¹]
Cyclophosphamid p.o. 50 mg	49,46 €	47,66 € [1,80 € ¹⁰]
CMF-Protokoll (modifiziert)		
5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,12 € ¹¹]
5-Fluorouracil 1000 mg	16,34 €	14,12 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,42 € ¹¹]
Methotrexat 25 mg	23,18 €	19,83 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,55 € ¹¹]
Methotrexat 50 mg	23,45 €	20,07 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,58 € ¹¹]
Cyclophosphamid i.v. 500 mg	22,80 €	20,35 € [1,80 € ¹⁰ ; 0,65 € ¹¹]
Cyclophosphamid i.v. 1000 mg	29,76 €	26,92 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,04 € ¹¹]
Monotherapien		
Trastuzumab 150 mg	866,40 €	799,50 € [1,80 € ¹⁰ ; 65,10 € ¹¹]
Doxorubicin 10 mg	39,98 €	35,89 € [1,80 € ¹⁰ ; 2,29 € ¹¹]
Doxorubicin 100 mg	285,46 €	261,95 € [1,80 € ¹⁰ ; 21,71 € ¹¹]
Doxorubicin 150 mg	418,02 €	384,03 € [1,80 € ¹⁰ ; 32,19 € ¹¹]
Doxorubicin (Caelyx [®]) 20 mg	752,38 €	698,84 € [1,80 € ¹⁰ ; 51,74 € ¹¹]
Mitoxantron 25 mg	291,53 €	276,42 € [1,80 € ¹⁰ ; 13,31 € ¹¹]
Vinorelbin i.v. 10 mg	39,25 €	36,11 € [1,80 € ¹⁰ ; 1,34 € ¹¹]
Vinorelbin i.v. 50 mg	152,31 €	143,80 € [1,80 € ¹⁰ ; 6,71 € ¹¹]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine
Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trastuzumab Emtansin	105.881,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe ⁶ :	
CMF-Protokoll (klassisch)	2.027,86 €
CMF-Protokoll (modifiziert)	1.902,64 €
Trastuzumab	41.574,00 €
Doxorubicin	2.084,88 - 2.688,21 €
Doxorubicin (Caelyx [®])	45.424,60 €
Mitoxantron	3.869,88 - 4.422,72 €
Vinorelbin	7.477,60 - 9.355,32 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung¹³

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	79 €	1	17	1.343 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
CMF-Protokoll (klassisch)	79 €	4	13	4.108 €
CMF-Protokoll (modifiziert)	79 €	3	17	4.029 €
Trastuzumab	79 €	1	17	1.343 €
Doxorubicin	79 €	1	6 - 9	474 - 711 €
Doxorubicin (Caelyx [®])	79 €	1	13	1.027 €
Mitoxantron	79 €	1	8 - 9	632 - 711 €
Vinorelbin	79 €	1	52	4.108 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Juni 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken