

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Trastuzumab Emtansin war der 1. Januar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 26. November 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und den maßgeblichen medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumente, erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben

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

- Strahlentherapie

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

- Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)

*Teilpopulation d): Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Therapie mit Anthrazyklinen in Frage kommen:*

- Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe

wie folgt zu fassen:

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

- 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)

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

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

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation:

Kadcyla<sup>®</sup> 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.01.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

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.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben ist:

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

- 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)

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

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

*Unter der Annahme, dass Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positivem Rezeptorstatus) eine adäquate endokrine Therapie entsprechend den Leitlinien erhalten haben, bleibt eine Vergleichstherapie für diese Patientengruppe im vorliegenden Fall unberücksichtigt. Ansonsten ist eine Therapie, die den Hormonrezeptorstatus berücksichtigt, einzuleiten.*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet Brustkrebs sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich zugelassen: Anastrozol, Bevacizumab, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Gemcitabin, Goserelin, Ifoxfamid, Lapatinib, Letrozol, Medroxyprogesteron, Megestrol, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Pertuzumab, Tamoxifen, Toremifen, Trastuzumab, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, 5-Fluorouracil
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patientinnen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht, wenn die maximal tolerierte Gesamtdosis durch eine vorhergehende Therapie noch nicht erreicht ist.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Brustkrebs liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss vom 01. Oktober 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab
  - Beschluss vom 19. April 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin
  - Beschluss vom 17. März 2011 über Empfehlungen zur Aktualisierung des DMP Brustkrebs
  - Beschluss vom 15. Juli 2010 über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau
  - Beschluss vom 20. Mai 2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)
  - Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom (ausgeschlossene Methode)
  - Beschluss vom 15. März 2007 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Aktualisierung Therapiehinweise (Aufhebung des Therapiehinweises für Trastuzumab)
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den Stellungnahmen maßgeblicher medizinischer Fachgesellschaften abgebildet. Patientinnen im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin können demnach drei relevanten Teilpopulationen zugeordnet werden, für die auf Basis der vorliegenden Evidenz und des Zulassungsstatus vom G-BA zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt wurden.

*Teilpopulation a:*

Für Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ist auf Grundlage vorhandener Evidenz die Strahlentherapie einer medikamentösen Behandlung vorzuziehen, wenn die maximal tolerierte Gesamtdosis durch eine vorherige Strahlentherapie noch nicht ausgeschöpft ist.

Die Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen des behandelnden Arztes. Grundsätzlich kommen in diesem Zusammenhang viele im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe als zweckmäßige Behandlungsoptionen in Frage. Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, wird deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie für das beschriebene Patientenkollektiv festgelegt. Davon umfasst ist auch eine Therapie aus Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, wenn Patientinnen zulassungskonform mit Taxanen und Anthrazyklinen vorbehandelt wurden.

#### *Teilpopulation b:*

Für Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab behandelt wurden, ist auf Grundlage vorhandener Evidenz Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

#### *Teilpopulation c:*

Eine relevante Patientengruppe im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin ist nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt. Die Entscheidung für eine Anthrazyklin-freie Therapie kann z.B. aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes einer Patientin oder Kontraindikationen gefällt werden. Für die Anwendung von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ist allerdings laut aktueller Fachinformation in der metastasierten Situation eine Vortherapie mit Taxanen, Trastuzumab und Anthrazyklinen Voraussetzung. Nur für ein derartig definiertes Patientenkollektiv konnte in einer Phase-III-Studie<sup>2</sup> (Cameron et al., 2008) ein Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Capecitabin gezeigt werden. Für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Trastuzumab und einem Taxan, jedoch nicht mit Anthrazyklinen behandelt wurden stellen grundsätzlich viele im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe eine zweckmäßige Behandlungsoption dar. Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, wird deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Eine Therapie bestehend aus Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ist aufgrund des Zulassungsstatus davon nicht umfasst.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie EMILIA. Für diese randomisierte, offene, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design lagen das Studienprotokoll sowie die Studienberichte für zwei Auswertungszeitpunkte vor.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung nach einer Vorbehandlung fortgeschritten war. Die Vorbehandlung musste dabei im adjuvanten oder inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastatischen Stadium der Erkrankung erfolgt sein, sowie ein Taxan und Trastuzumab, jeweils allein oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff, umfasst haben. Die Krankheitsprogression sollte während oder unmittelbar nach einer Behandlung für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs aufgetreten sein, oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie. Die Patienten sollten zum Beginn der Studie einen ECOG<sup>3</sup> Performance Status von 0 oder 1 aufweisen. In der EMILIA-Studie wurden 991 Patienten im Verhältnis 1:1 auf Lapatinib plus Capecitabin und Trastuzumab Emtansin randomisiert. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs stellten in der Studie den überwiegenden Anteil der Studienpopulation dar (98,5 %).

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beziehungsweise mit Lapatinib plus Capecitabin wurde bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (definiert nach RECIST<sup>4</sup>), Tod oder Therapieabbruch nach Entscheidung von Arzt oder Patient fortgeführt. Patienten, die Lapatinib und Capecitabin einnahmen, konnten bei Toxizität einen der beiden Wirkstoffe dauerhaft absetzen, ohne die Studie verlassen zu müssen. Nach Absetzen der Studienmedikation wurde der überwiegende Teil der Patienten (76,7 %) mit weiteren nicht im Studienprotokoll präspezifizierten antineoplastischen Therapien behandelt.

---

<sup>2</sup> Studie EGF100151

<sup>3</sup> Eastern Cooperative Oncology Group

<sup>4</sup> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

In der EMILIA-Studie wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben als koprimary Endpunkte erhoben. Zusätzlich wurden die patientenrelevanten Endpunkte Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert. Das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nach Beenden der Studienmedikation alle 3 Monate bis zum Tod, Studienabbruch oder Studienende erhoben.

Der 1. Datenschnitt der Studie erfolgte im Januar 2012. Zu diesem Zeitpunkt wurden die final-konfirmatorische Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben und die erste Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben durchgeführt. Im Juli 2012 wurde ein 2. Datenschnitt durchgeführt, auf dem die zweite Interimsanalyse des Gesamtüberlebens beruht. Nach diesem Zeitpunkt konnten Patienten aus dem Vergleichsarm zu einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wechseln (Cross-over). Diese letzte Studienphase war zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung waren nur die Patienten mit metastasiertem Brustkrebs relevant, die in einer vorangegangenen Therapie Trastuzumab, Taxane und Anthrazykline erhalten hatten. Nur in dieser Teilpopulation wurde der Komparator zulassungskonform eingesetzt. 605 Patienten wurden, bezogen auf diese Teilpopulation, randomisiert. Im Mittel waren die Studienteilnehmer rund 52 Jahre alt und größtenteils lag eine viszerale Erkrankung vor (ca. 68 %). Die Patienten kamen vorwiegend aus westlichen Ländern und waren daher überwiegend kaukasischer Herkunft. Etwa 63 % der Patienten zeigten einen ECOG Performance Status von 0, etwa 36 % der Patienten zeigten einen ECOG Performance Status von 1. Etwa 85 % der Patienten hatte bereits eine systemische Krebstherapie gegen den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erhalten, die übrigen 15 % hatten die systemische Krebstherapie in einem früheren Stadium erhalten.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wie folgt bewertet:

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

Für Patientinnen der *Teilpopulation a* gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

Die erforderlichen Nachweise wurden nicht erbracht (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Für Patientinnen der *Teilpopulation b* liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „beträchtlich“ ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer, eine bedeutsame Vermeidung relevanter Nebenwirkungen, insbesondere von Diarrhoen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Hand-Fuß-Syndromen (CTCAE-Grad 3) sowie ein positiver Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festzustellen ist.

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

Für Patientinnen der *Teilpopulation c* gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Begründung:

Die erforderlichen Nachweise wurden nicht erbracht (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

## Ergebnisse der EMILIA-Studie für Patientinnen der Teilpopulation b auf Endpunktebene:

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war ein ko-primärer Endpunkt der Studie und wurde auf Basis der Ergebnisse des 2. Datenschnittes bewertet. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens lag bei Beschlussfassung noch nicht vor. Die mediane Überlebenszeit unter Trastuzumab Emtansin betrug 30,9 Monate versus 23,7 Monate unter der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin (HR = 0,70; 95 % KI [0,53; 0,92]; p = 0,010). Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7,2 Monate im Vergleich zum Komparator.

Der überwiegende Teil der Patienten (76,7 %) der EMILIA-Studie erhielt nach Absetzen der Studienmedikation weitere nicht im Studienprotokoll präspezifizierte antineoplastische Therapien. Die angewendeten Therapien waren bezüglich der Studienarme nicht ausbalanciert. Im Interventionsarm dominierten mit Capecitabin (54,7 %) und Lapatinib (48,8 %) die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, während im Kontrollarm Retherapien mit Taxanen (26,8 %) oder Trastuzumab (46,9 %) sowie die Gabe von Vincaalkaloiden (32,7 %) vorherrschten. Ein verzerrender Einfluss auf die beobachtete Effektstärke im Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Trastuzumab Emtansin kann für *Teilpopulation b* deshalb nicht ausgeschlossen werden. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des beobachteten Effekts im Endpunkt Gesamtüberleben werden durch mögliche Einflüsse von Folgetherapien jedoch insgesamt nicht in Frage gestellt.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der zweite ko-primäre Endpunkt der Studie. Zum 1. Datenschnitt, dem Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse, betrug das mediane PFS 9,0 Monate unter Trastuzumab Emtansin versus 6,9 Monate im Kontroll-Arm unter Lapatinib plus Capecitabin (HR = 0,69; 95 % KI [0,55; 0,85]; p < 0,001), was einem Unterschied von 2,1 Monaten entspricht.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den koprimären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim PFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Zeit bis zur Verschlechterung der physisch/funktionalen Komponente (TOI-PFB<sup>5</sup>) des FACT-B<sup>6</sup>*

Durch die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin (6,6 Monate versus 5,5 Monate). Der Unterschied von Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe betrug 1,1 Monate (HR: 0,80; 95 % KI [0,65; 0,999]; p = 0,0495).

Bei Subgruppenanalysen zeigte sich für das Merkmal Ethnie eine Effektmodifikation: Eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin führte nur bei kaukasischen Patienten zu einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (8,3 Monate versus 4,5 Monate). Der Unterschied von Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe betrug hier 3,8 Monate (HR: 0,66; 95 % KI [0,51; 0,86]; p = 0,002).

Die positiven Effekte wurden im Dossier ausschließlich für die physisch/funktionale Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt, da nur diese in die TOI-PFB Subskala des FACT-B eingeht. Analysen zum Einfluss von Trastuzumab Emtansin auf die psychosoziale Komponente oder den Gesamtscore des FACT-B wurden nicht vorgelegt. Die Auswertung des TOI-PFB war jedoch im Studienprotokoll präspezifiziert und die Ergebnisse sind patientenrelevant.

---

<sup>5</sup> Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast

<sup>6</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast



Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der EMILIA-Studie ergibt.

## **Nebenwirkungen**

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa 19 % aller Patienten erlitten SUEs.

### *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) traten zwar unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie numerisch häufiger auf als unter Trastuzumab Emtansin (7 % versus 11,4 %), jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (RR: 0,61; 95 % KI [0,36; 1,03];  $p = 0,064$ ).

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab Emtansin. Bei 42,7 % der Patienten unter Trastuzumab Emtansin versus 57,9 % der Patienten unter Lapatinib plus Capecitabin traten schwere UEs auf (RR: 0,74; 95 % KI [0,63; 0,87];  $p < 0,001$ ). Diese ereigneten sich im Interventionsarm statistisch signifikant später als im Kontrollarm (HR: 0,61; 95 % KI [0,48; 0,77];  $p < 0,001$ ).

### *Blutungen (alle CTCAE-Grade)*

Für den Endpunkt Blutungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trastuzumab Emtansin. Bei 33 % versus 14,8 % der Patienten kam es unter der medikamentösen Intervention zu Blutungen (RR: 2,23; 95 % KI [1,62; 3,06]  $p < 0,001$ ).

Am häufigsten wurden Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien beobachtet. Diese waren jedoch überwiegend als leichte UEs (CTCAE-Grade 1 und 2) einzustufen.

### *Schwere Diarrhoen (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Der Anteil der Patienten mit schweren Diarrhoen war unter der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin statistisch signifikant geringer (2,3 % versus 19,9 %; RR: 0,12; 95 % KI [0,05; 0,25];  $p < 0,001$ ).

### *Schweres Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3)*

Ein schweres Hand-Fuß-Syndrom trat bei Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden nicht auf und lediglich 5 Patienten zeigten ein Hand-Fuß-Syndrom leichteren Schweregrades (CTCAE-Grade 1 und 2). Unter Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erlitten 17,8 % der behandelten Patienten ein schweres Hand-Fuß-Syndrom.

## **Fazit:**

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

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin für die Patientinnen der *Teilpopulation b* auf Basis einer Gesamtschau der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als „beträchtlich“ ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombination aus Lapatinib und Capecitabin, handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Gesamtüberleben) und eine bedeutsame Vermeidung relevanter Nebenwirkungen aus den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten der Phase-III-Studie EMILIA hervorgeht.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als „Hinweis“ eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.

Eine Einstufung des Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin in die Kategorie „erheblich“ ist nicht gerechtfertigt, da die Beeinflussung des Endpunktes Gesamtmortalität kein Ausmaß erreicht, das der therapeutischen Bedeutung einer nachhaltigen oder erheblichen Verlängerung des Überlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, insbesondere auch vor dem Hintergrund der bisher bereits zu erreichenden Überlebenszeit, welche mit etablierten Therapieoptionen ab Diagnosestellung erzielt wird. Eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wird nicht erreicht.

Für Trastuzumab Emtansin ergibt sich in der Gesamtschau des Endpunktes Nebenwirkungen im Hinblick auf die Bewertung eines Zusatznutzens ein günstigeres Risikoprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die weitgehende Vermeidung schwerer Diarrhoen und schwerer Hand-Fuß-Syndrome steht einer erhöhten Zahl von meist leichteren Blutungsereignissen gegenüber. Zusätzlich zeichnet sich Trastuzumab Emtansin durch einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung) aus. Dieser Effekt konnte allerdings nur bei kaukasischen Patientinnen beobachtet werden. Morbiditätsdaten wurden in der EMILIA-Studie nicht erhoben, der Einfluss von Trastuzumab Emtansin auf patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome wie z.B. Schmerzen oder Atemnot bleibt damit unklar. Insbesondere bei der Entscheidung für eine palliative Therapie ist jedoch neben Lebenszeitverlängerung, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen auch die Beeinflussung der Krankheits-symptomatik für die Patienten relevant.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Dossierbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## 2.3 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 Kadcyła<sup>®</sup> (Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 07. Mai 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Kadcyła<sup>®</sup> 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  $\geq$  75 Jahre oder mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Status 2) liegen bislang nur unzureichende Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Kadcyła<sup>®</sup> vor.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2014).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine weitgehend geschlechtsspezifische Betrachtung angezeigt, weshalb nur die Körpermaße für Frauen herangezogen wurden: 1,65 m durchschnittliche Körpergröße, 68,1 kg durchschnittliches Körpergewicht. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,75 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der 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 bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für ein Nachweisverfahren zur Bestimmung des HER2-Status wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, aufgrund der Anwendungsvoraussetzung der Vortherapie (Trastuzumab) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits getestet wurden.

Da eine regelmäßige Überprüfung der Herzfunktion aufgrund kardiotoxischer Vortherapien für den überwiegenden Teil der Patienten, sowohl unter Trastuzumab Emtansin als auch unter der zweckmäßigen Vergleichstherapien indiziert ist, wurden die dafür entstehenden Kosten im Beschluss nicht berücksichtigt.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat mit dem Schreiben vom 19. Dezember 2012, eingegangen am 27. Dezember 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. März 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aufgrund der

während des Beratungsgespräches am 6. März 2013 geäußerten Einwände des pharmazeutischen Unternehmers beschloss der Unterausschuss Arzneimittel am 28. Mai 2013 eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 19. September 2013 fand eine erneute Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Geschäftsstelle des G-BA statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Oktober 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 26. November 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Trastuzumab Emtansin ist der 1. Januar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. November 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Mai 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	5. März 2013	Bestimmung und Beratung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Bestimmung und Beratung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Mai 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Mai 2014 3. Juni 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Juni 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken