Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 14
4. Verfahrensablauf ... 14
5. Beschluss ... 17
6. Anhang ... 35

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 35

B. Bewertungsverfahren ... 48

1. Bewertungsgrundlagen ... 48
2. Bewertungsentscheidung ... 48

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48

2.2 Nutzenbewertung ... 48

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 48

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 48

2.2.4 Therapiekosten ... 48

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 49

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 50
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 54
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 55
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 55
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 57

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG....57
5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH....120
5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG....127
5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH....131
5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH....138
5.6 Stellungnahme der mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V....148
5.7 Stellungnahme des Brustkrebs Deutschland e.V....163
5.8 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. 169
5.9 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH....209
5.10 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 213
5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 226
Anlagen....251
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....251
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie....281

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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-postivem, 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-postivem, 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[1] wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nicht abgestellt.

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.01.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

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®) gemäß Fachinformation:

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.

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-postivem, 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, Ifosfamid, 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-postivem, 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen 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.

Da Trastuzumab nur zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist, kann die Anwendungsvoraussetzung von Trastuzumab Emtansin, eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan, formell nicht erfüllt werden.

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 Patienten-kollektiv konnte in einer Phase-III-Studie[2] (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[3] 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 %).

[2] Studie EGF100151
[3] Eastern Cooperative Oncology Group

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beziehungsweise mit Lapatinib plus Capecitabin wurde bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (definiert nach RECIST[4]), 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.

In der EMILIA-Studie wurden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben als ko-primäre 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-postivem, 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 Schwere-

[4] Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

grades 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 therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer, eine bedeutsame Vermeidung relevanter Nebenwirkungen, insbesondere von Diarrhoen (CTCAE-Grad ≥ 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 "Krank-

heitsprogression" 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[5]) des FACT-B[6]

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.

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 ≥ 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).

[5] Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast
[6] Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

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 ≥ 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 therapierelevanten 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 therapierelevanten 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 Kadcyla® (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

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.

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 m² (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. Regelhafte 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 Anwendungs-voraussetzung der Vortherapie (Trastuzumab) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits getestet wurden.

Da eine regelhafte 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 Stellung-nahmeverfahren 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

5. Beschluss

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 14. Juli 2014 (BAnz AT 14.07.2014 B2), 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 14.07.2014 B2

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-postivem, 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[7, 8]					
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[9, 10]					
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)[7, 8]					
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[7, 8]						zeit-adjustiert
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;	HR: 0,85 [0,59;

[7] Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A14-01, Trastuzumab Emtansin
[8] Zweiter Datenschnitt Juli 2012
[9] Daten aus: Dossier Trastuzumab Emtansin Modul 4A
[10] Erster Datenschnitt Januar 2012

					1,35] 0,870	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

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[7, 8]					
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[7, 8]				
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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus[11]	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[12]:				
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[13]	alle 21 Tage 60 - 75 mg/m^2 105 mg - 131,3 mg	6 - 9 Zyklen	1	6 - 9
Mitoxantron[14]	alle 21 Tage 12 - 14 mg/m^2 21 - 24,5 mg	14 - 16 Zyklen	1	14 - 16

[11] Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,75 m^2 und einem Gewicht von 68,1 kg
[12] Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und den sich daraus ergebenen Kombinationsmöglichkeiten werden hier nur beispielhaft einige kostengünstige und kostenintensive Therapien dargestellt.
[13] Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m^2
[14] Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 200 mg/m^2

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
(1x 100 mg) + (1x 160 mg) = 260 mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe[12]:			
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
Methotrexat	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)			
(5x 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

(1x 10 mg) + (1x 50 mg) = 60 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab Emtansin 100mg	2.552,63 €	2.408,32 € [1,80 €[16]; 142,51 €[17]]
Trastuzumab Emtansin 160 mg	4.049,81 €	3.820,00 € [1,80 €[16]; 228,01 €[17]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe[12]:		
Poly-Chemotherapien		
CMF-Protokoll (modifiziert)		
5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 €[16]; 0,12 €[17]]
5-Fluorouracil 1000 mg	16,34 €	14,12 € [1,80 €[16]; 0,42 €[17]]
Methotrexat 25 mg	23,18 €	19,83 € [1,80 €[16]; 1,55 €[17]]
Methotrexat 50 mg	23,45 €	20,07 € [1,80 €[16]; 1,58 €[17]]
Cyclophosphamid i.v. 500 mg	22,80 €	20,35 € [1,80 €[16]; 0,65 €[17]]
Cyclophosphamid i.v. 1000 mg	29,76 €	26,92 € [1,80 €[16]; 1,04 €[17]]
Lapatinib plus Capecitabin		
Lapatinib 250 mg	1.722,43 €	1.510,68 € [1,80 €[16]; 209,95 €[17]]
Capecitabin 150 mg	49,74 €	43,03 € [1,80 €[16]; 4,91 €[17]]
Capecitabin 300 mg	88,48 €	76,87 € [1,80 €[16]; 9,81 €[17]]
Capecitabin 500 mg	139,98 €	121,86 € [1,80 €[16]; 16,32 €[17]]
Monotherapien		
Doxorubicin 10 mg	39,98 €	35,89 € [1,80 €[16]; 2,29 €[17]]
Doxorubicin 100 mg	285,46 €	261,95 € [1,80 €[16]; 21,71 €[17]]

[15] Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2014
[16] Rabatt nach § 130 SGB V
[17] Rabatt nach § 130a SGB V

Doxorubicin 150 mg	418,02 €	384,03 € [1,80 €[16]; 32,19 €[17]]
Mitoxantron 25 mg	291,53 €	276,42 € [1,80 €[16]; 13,31 €[17]]
Vinorelbin i.v. 10 mg	39,25 €	36,11 € [1,80 €[16]; 1,34 €[17]]
Vinorelbin i.v. 50 mg	152,31 €	143,80 € [1,80 €[16]; 6,71 €[17]]

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 €[18]
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe[12]:	
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 €

[18]Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach Abrechnungsstatistik der KBV 2012

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung[1]

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 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus[11]	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

[1]Die 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 bestehender, 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.

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)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab Emtansin 100 mg	2.552,63 €	2.408,32 € [1,80 €[16]; 142,51 €[17]]
Trastuzumab Emtansin 160 mg	4.049,81 €	3.820,00 € [1,80 €[16]; 228,01 €[17]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lapatinib 250 mg	1.722,43 €	1.510,68 € [1,80 €[16]; 209,95 €[17]]
Capecitabin 150 mg	49,74 €	43,03 € [1,80 €[16]; 4,91 €[17]]
Capecitabin 300 mg	88,48 €	76,87 € [1,80 €[16]; 9,81 €[17]]
Capecitabin 500 mg	139,98 €	121,86 € [1,80 €[16]; 16,32 €[17]]

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 Zubereitung[1]

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[11]	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer 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[12]:				
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
Cyclophospha-	alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17

mid i.v.	600 mg/m^2 1050 mg			
Monotherapien				
Trastuzumab	initial 8 mg/kg 544,8 mg dann alle 21 Tage 6 mg/kg 408,6 mg	17 Zyklen	1	17
Doxorubicin[2]	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[3]	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) + (1x 160 mg) = 260 mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe[12]:			
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
(1x 250 mg) + (1x 1.000 mg) = 1.250 mg			
Methotrexat	25 mg/ml	1 ml (25 mg)	26 Packungen
Methotrexat	25 mg/ml	2 ml (50 mg)	26 Packungen
(1x 25 mg) + (1x 50 mg) = 75 mg			
Cyclophosphamid p.o.	50 mg	100 Tabletten	728 Tabletten
(4x 50 mg) = 200 mg			

[2] Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m^2
[3] Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 200 mg/m^2

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
Methotrexat	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			
Monotherapien			
Trastuzumab	150 mg	150 mg	51 + 1 = 52 Packungen
(3x 150 mg) = 450 mg			
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)			
Doxorubicin (Caelyx®)	2mg/ml	10 ml (20 mg)	65 Packungen
(5x 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
(1x 10 mg) + (1x 50 mg) = 60 mg			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[15]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trastuzumab Emtansin 100 mg	2.552,63 €	2.408,32 € [1,80 €[16]; 142,51 €[17]]
Trastuzumab Emtansin 160 mg	4.049,81 €	3.820,00 € [1,80 €[16]; 228,01 €[17]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe[12]:		
Poly-Chemotherapien		
CMF-Protokoll (klassisch)		
5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 €[16]; 0,12 €[17]]

5-Fluorouracil 1000 mg	16,34 €	14,12 € [1,80 €[16]; 0,42 €[17]]
Methotrexat 25 mg	23,18 €	19,83 € [1,80 €[16]; 1,55 €[17]]
Methotrexat 50 mg	23,45 €	20,07 € [1,80 €[16]; 1,58 €[17]]
Cyclophosphamid p.o. 50 mg	49,46 €	47,66 € [1,80 €[16]]
CMF-Protokoll (modifiziert)		
5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 €[16]; 0,12 €[17]]
5-Fluorouracil 1000 mg	16,34 €	14,12 € [1,80 €[16]; 0,42 €[17]]
Methotrexat 25 mg	23,18 €	19,83 € [1,80 €[16]; 1,55 €[17]]
Methotrexat 50 mg	23,45 €	20,07 € [1,80 €[16]; 1,58 €[17]]
Cyclophosphamid i.v. 500 mg	22,80 €	20,35 € [1,80 €[16]; 0,65 €[17]]
Cyclophosphamid i.v. 1000 mg	29,76 €	26,92 € [1,80 €[16]; 1,04 €[17]]
Monotherapien		
Trastuzumab 150 mg	866,40 €	799,50 € [1,80 €[16]; 65,10 €[17]]
Doxorubicin 10 mg	39,98 €	35,89 € [1,80 €[16]; 2,29 €[17]]
Doxorubicin 100 mg	285,46 €	261,95 € [1,80 €[16]; 21,71 €[17]]
Doxorubicin 150 mg	418,02 €	384,03 € [1,80 €[16]; 32,19 €[17]]
Doxorubicin (Caelyx®) 20 mg	752,38 €	698,84 € [1,80 €[16]; 51,74 €[17]]
Mitoxantron 25 mg	291,53 €	276,42 € [1,80 €[16]; 13,31 €[17]]
Vinorelbin i.v. 10 mg	39,25 €	36,11 € [1,80 €[16]; 1,34 €[17]]
Vinorelbin i.v. 50 mg	152,31 €	143,80 € [1,80 €[16]; 6,71 €[17]]

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[12]:	
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 Zubereitung[1]

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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 14. Juli 2014
BAnz AT 14.07.2014 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

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-postivem, 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).

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

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]						zeit-adjustiert
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
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	

[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 N	Interventionsgruppe Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrollgruppe Lapatinib + Capecitabin N	Kontrollgruppe Lapatinib + Capecitabin 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 Unterhautzellgewebes (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: 3 300 bis 5 120 Patienten

Teilpopulation a: nicht quantifizierbar

Teilpopulation b: ca. 2 960 Patienten

Teilpopulation c: ca. 1 160 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-postivem, 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 1 050 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 1 050 mg	17 Zyklen	1	17
Lapatinib plus Capecitabin				
Lapatinib	täglich 1 250 mg	kontinuierlich	1	365
Capecitabin	alle 21 Tage, an Tag 1 – 14 täglich 2 000 mg/m^2 2 x täglich 1 750 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

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			

[5] Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,75 m^2 und einem Gewicht von 68,1 kg

[6] 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/m^2

[8] Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 200 mg/m^2

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
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
(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			
Lapatinib plus Capecitabin			
Lapatinib	250 mg	70 Tabletten	1 825 Tabletten
(5 x 250 mg) = 1 250 mg			
Capecitabin	150 mg	120 Tabletten	476 Tabletten
	300 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
	500 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
[(1 x 150 mg) + (2 x 300 mg) + (2 x 500 mg)] x 2 = 3 500 mg			
Monotherapien			
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) (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		

[9] Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2014
[10] Rabatt nach § 130 SGB V
[11] Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
CMF-Protokoll (modifiziert)		
5-Fluorouracil 250 mg	12,55 €	10,63 € [1,80 €[10]; 0,12 €[11]]
5-Fluorouracil 1 000 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. 1 000 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]]
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 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung[13]

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 €

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 1 250 mg	kontinuierlich	1	365
Capecitabin	alle 21 Tage, an Tag 1 – 14 täglich 2 000 mg/m^2 2 x täglich 1 750 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
(1 x 100 mg) + (1 x 160 mg) = 260 mg			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lapatinib plus Capecitabin			
Lapatinib	250 mg	70 Tabletten	1 825 Tabletten
(5 x 250 mg) = 1 250 mg			
Capecitabin	150 mg	120 Tabletten	476 Tabletten
	300 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
	500 mg	120 Tabletten	952 Tabletten
[(1 x 150 mg) + (2 x 300 mg) + (2 x 500 mg)] x 2 = 3 500 mg			

[13] Die 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.

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 Zubereitung[13]

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 1 050 mg	13 Zyklen	2	26

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus[5]	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Methotrexat	alle 28 Tage an Tag 1 und 8 40 mg/m² 70 mg	13 Zyklen	2	26
Cyclophosphamid p.o.	alle 28 Tage an Tag 1 bis 14 100 mg/m² 175 mg	13 Zyklen	14	182
CMF-Protokoll (modifiziert)				
5-Fluorouracil	alle 21 Tage 600 mg/m² 1 050 mg	17 Zyklen	1	17
Methotrexat	alle 21 Tage 40 mg/m² 70 mg	17 Zyklen	1	17
Cyclophosphamid i.v.	alle 21 Tage 600 mg/m² 1 050 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/m² 105 mg – 131,3 mg	6 – 9 Zyklen	1	6 – 9
Doxorubicin (Caelyx®)	alle 28 Tage 50 mg/m² 87,5 mg	13 Zyklen	1	13
Mitoxantron[8]	alle 21 Tage 12 – 14 mg/m² 21 – 24,5 mg	14 – 16 Zyklen	1	14 – 16
Vinorelbin i.v.	alle 7 Tage 25 – 30 mg/m² 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
Methotrexat	25 mg/ml	2 ml (50 mg)	26 Packungen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
	(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		
CMF-Protokoll (modifiziert)			
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 1 000 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]]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 1 000 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. 1 000 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 Zubereitung[13]

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. November 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 3 bis 8.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

abzuschwächen.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trastuzumab Emtansin
- **Handelsname:** Kadcyla®
- **Therapeutisches Gebiet:** Brustkrebs
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-01-01-D-084)

- Modul 1 (253.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-422/2013-11-25_Modul1_Trastuzumab_Emtansin.pdf)
- Modul 2 (401.7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-423/2013-11-25_Modul2_Trastuzumab_Emtansin.pdf)
- Modul 3 (1.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-424/2013-11-25_Modul3A_Trastuzumab_Emtansin.pdf)
- Modul 4 (5.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-425/2013-11-25_Modul4A_Trastuzumab_Emtansin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (383.7 kB,

PDF
) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-95/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie%20T-DM1.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®):

Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

[Unter der Annahme, dass Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum Her2+ Rezeptorstatus) eine adäquate endokrine Therapie entsprechend der Leitlinien erhalten haben, bleibt eine Vergleichstherapie für diese Patientengruppe im vorliegenden Fall unberücksichtigt. Ansonsten ist eine Therapie, die den Hormonrezeptorstatus berücksichtigt, einzuleiten.]

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

- Strahlentherapie

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

- Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)

d) bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab und die nicht Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen:

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

Stand der Information: Mai 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (757.7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2014
- Mündliche Anhörung: 12.05.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Trastuzumab Emtansin - 2014-01-01-D-084*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word) (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trastuzumab Emtansin - 2014-01-01-D-084*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.05.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.05.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 12.05.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trastuzumab Emtansin

Stand: 06.05.2014

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[1]

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**[1] **des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich**[1] **zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	16.04.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.04.2014
Eisai GmbH	15.04.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	17.04.2014
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	17.04.2014
Novartis Pharma GmbH	17.04.2014
mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V.	17.04.2014
Brustkrebs Deutschland e.V.	21.04.2014
Kommission Mamma der AG Gynäkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	21.04.2014
Pierre Fabre Pharma GmbH	22.04.2014
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.04.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.04.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Hr. Prof. Dr. Ruof
Roche Pharma AG	Fr. Dr. Scherer
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Knoerzer
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Pintoffl
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof.Dr. med. Ludwig
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr.PD Dr. Paulides
Eisai GmbH	Hr. Dr. Heßler
Eisai GmbH	Fr. Krapfenbauer
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Fr. Reim
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Claus
Kommission Mamma der AG Gynäkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	Hr. Prof. Dr. Lux
Pierre Fabre Pharma GmbH	Fr. Pfeiffer
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Lüftner

Organisation	Name
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Wörmann

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	16.04.2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin / Kadcyla®
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG* *Emil-Barell-Straße 1* *79639 Grenzach-Wyhlen*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diverse S. 4 Abs. 1 + 3, S. 7 Abs. 1 + 2 + 4, S. 8 Abs. 4 + 5, S. 9, Tab. 3, S. 11 Abs. 1, S. 21 Abs. 2 + 3 + 4 + 5, S. 32	**A. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Laut Zulassung umfasst die Zielpopulation von Trastuzumab Emtansin erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die 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. Der G-BA hat eine Aufteilung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin in vier unterschiedlich zu behandelnde Populationen mit unterschiedlichen ZVTen vorgenommen. Dieser Einteilung folgt das IQWiG und führt die gesamte Dossierbewertung mit den vom G-BA bestimmten Vergleichstherapien durch. Dies wird damit gerechtfertigt, dass Roche die Abweichungen bezüglich der ZVT nicht ausreichend begründet habe. Daher lägen für das IQWiG für Teilpopulation a (Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs), und die Teilpopulationen c bzw. d (Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline bzw. Patienten, für die Anthrazykline	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abs. 3 + 4, S. 33 Abs. 1, S. 37 Abs. 4 + 5, S. 41 Abs. 1 + 2, S.61 Abs. 4+6.	nicht infrage kommen, (im weiteren als Teilpopulation 2 bezeichnet)) keine relevanten Daten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Roche sieht mehrere Gründe, warum Anthrazykline keine geeignete ZVT bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs sind: • Die HER2-Positivität als Therapiedeterminante aufgrund der prognostischen und prädiktiven Bedeutung für die Patienten • Der klinische Einsatz von Anthrazyklinen bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs • Feststellungen und Beschlüsse des G-BA zur Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms • Standpunkt des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zum geforderten Vergleich von Trastuzumab Emtansin gegen Anthrazykline bei HER2-positivem Mammakarzinom • Therapie des HER2-positiven inoperablen lokal fortgeschrittenen Brustkrebs nach Progression nach multimodaler Primärtherapie Im Folgenden werden diese Gründe ausführlich dargestellt: **Die HER2-Positivität als Therapiedeterminante aufgrund der prognostischen und prädiktiven Bedeutung für die Patienten**	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Es ist heute Stand der aktuellen medizinischen Erkenntnis und Lehrmeinung, dass das Mammakarzinom keine homogene Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. [1-6] Die aktuellen Erkenntnisse der Molekularbiologie verdeutlichen, dass es verschiedene Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. [7-13] Nach dem HER2-Status werden hierbei die HER2-negative und HER2-positive Brustkrebserkrankung unterschieden. [1;2;14-17] • Die Überexpression des HER2-Rezeptors, d.h. die HER2-Positivität, führt zu einer deutlich schlechteren Prognose für die betroffenen Patienten. [18-23] Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zeigen HER2-positive Tumore ein aggressives Wachstumsverhalten und ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung. [3;9;13;18;20;24;25] Patienten mit HER2-positiver Erkrankung haben in allen Stadien einen ungünstigen klinischen Verlauf. [3;8;12] Sie sind deshalb im Durchschnitt jünger, haben ein bis zu 3,3fach höheres Rezidivrisiko sowie ein bis zu 6,9fach höheres Sterberisiko als Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. [26] HER2-Positivität ist deshalb ein prognostischer Faktor. Etwa 18 - 20 % der Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. [18-23] Beim metastasierten	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mammakarzinom liegt sogar bei rund 25% der Patienten eine HER2-positive Erkrankung vor. [27] • HER2-positive Tumore können mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie wirksam behandelt werden. Die Entwicklung zielgerichteter Therapien gegen HER2 hat die Behandlung und Prognose dieser Patienten grundlegend verbessert. [14;17;28-30] Sie profitieren in jedem Stadium der Erkrankung von einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Patienten mit frühem und mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom leben signifikant länger, wenn sie eine zusätzliche zielgerichtete Therapie gegen HER2 erhalten: Dies wurde mittels mehrerer großer, im Ergebnis konsistenter, randomisierter Studien und Metaanalysen auf höchstem Evidenzniveau gezeigt. [28;31-51]. Eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 bildet heute daher in jedem Krankheitsstadium die Grundlage der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom. HER2-Positivität ist daher nicht nur ein prgnostischer, sondern auch ein prädiktiver Faktor. [1;5;14;17;52-56] • Auch nach vorangegangener Anti-HER2-Therapie profitieren Patienten von einer weiteren zielgerichteten Therapie gegen HER2. Präklinische und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Tumore von Patienten mit HER2-positiver Erkrankung auch nach	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorbehandlung mit Trastuzumab Roche weiter HER2 überexprimieren und die Funktionalität von HER2 unverändert ist. [31;32;34;42;50;51;57-60] Für die Kombination von Lapatinib und Capecitabin wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab Roche progredient waren, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin eine überlegene Wirksamkeit nachgewiesen. [31;32;34] Die Wirksamkeit der Kombination von Lapatinib und Capecitabin bei Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung wird nun durch die Daten der EMILIA-Studie bestätigt, und damit wird eine Evidenzlücke geschlossen. • Die systemische adjuvante Therapie von Patienten mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom umfasst eine Anti-HER2-Therapie sowie eine adjuvante Chemotherapie. In der Vergangenheit stellte die taxan- und anthrazyklinbasierte Chemotherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom die einzige adjuvante Chemotherapieoption dar. Die Patienten waren dann im metastasierten Stadium in der Regel sowohl mit Taxan- als auch mit Anthrazyklin vorbehandelt. Vor diesem Hintergrund sind die Patientencharakteristika der damaligen Zulassungsstudie für die Kombination aus Lapatinib und	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Capecitabin beim metastasierten HER2-positiven Brustkrebs zu sehen. • In der heutigen Versorgungsrealität sind nicht mehr alle Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom mit Anthrazyklinen vorbehandelt. Inzwischen steht mit der Kombination aus Trastuzumab, Docetaxel und Carboplatin eine zugelassene anthrazyklinfreie adjuvante Therapieoption beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom zur Verfügung. [17;61] Die Wahl zwischen anthrazyklinhaltiger und anthrazyklinfreier adjuvanter Kombination treffen Arzt und Patient aus unterschiedlichen Gründen. Hier spielen die Kontraindikationen gegen Anthrazykline, sowie Überlegung zur kumulativen Toxizität und zur Langzeittoxizität, Patientenpräferenzen sowie heute verfügbare anthrazyklinfreie Therapiealternativen eine Rolle. • Nach aktuellen Zahlen aus der Versorgungsrealität haben 72 % der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eine vorangegangene Therapie mit einem Anthrazyklin erhalten, während 28 % nicht entsprechend vorbehandelt waren. [62] Die Anteile von Patienten in der EMILIA-Studie mit und ohne Anthrazyklinvorbehandlung liegen bei 61 % und 39 % und spiegeln so diese Versorgungsrealität gut wider.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Bei der Wahl der Behandlung für das HER2-positive metastasierte Mammakarzinom wird nicht zwischen Patienten mit und ohne Anthrazyklinvorbehandlung unterschieden. (Abb. 18 S.344 von [55]) Im Gegensatz dazu ist die Anthrazyklinvorbehandlung unbestritten eine Therapiedeterminante für das HER2-negative Mammakarzinom. (Abb. 17 S.344 von [55]) Das beruht darauf, dass Daten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Anthrazyklinen bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs fehlen, die eine vergleichbare Wirksamkeit zu einer Anti-HER2-basierten Therapie zeigen. • Weder die Leitlinien noch die medizinische Fachliteratur sehen eine zwingende Indikation für eine Anthrazyklintherapie im metastasierten Stadium. [1;2;14;17;52-55] Vielmehr bestimmt der positive HER2-Status die Wahl des Therapeutikums im metastasiertem Stadium. Die zielgerichtete Therapie gegen HER2 ist die Grundlage für die Behandlung in jedem Krankheitsstadium des HER2-positiven Brustkrebses. [1;2;52-55;63;64] Die wichtigsten nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie - unabhängig von einer Anthrazyklinvorbehandlung - als Grundlage der Therapie des HER2-positiven metastasierten	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mammakarzinoms. Nach Progression unter Trastuzumab ist die weitere Anti-HER2-Therapie, ebenfalls unabhängig von einer Anthrazyklinvorbehandlung, Basis der weiteren Behandlung. [1;2;14;52-55;63;64] Die Behandlung mit Lapatinib wird, vorrangig in der Kombination mit Capecitabin, explizit als Therapie nach Trastuzumab-Vorbehandlung, empfohlen. Auch diese Empfehlung besteht unabhängig von der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. [1;2;14;52-55;63;64] ➢ Das HER2-positive Mammakarzinom stellt eine eigene Krankheitsentität dar, die aufgrund der spezifischen Tumorbiologie durch eine ungünstige Prognose charakterisiert wird. Der positive HER2-Status determiniert die Therapie von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom. Die zielgerichtete Therapie gegen HER2 ist Grundlage der Behandlung in jedem Krankheitsstadium. Die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen stellt beim HER2-positiven Mammakarzinom keine Therapiedeterminante dar. **Der klinische Einsatz von Anthrazyklinen bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs** • Die breiten Zulassungen für die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin als Mono- oder Kombinationstherapie bei metastasiertem Brustkrebs beruhen auf Daten, die weit vor	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Entdeckung der HER2-Überexpression in Patientenkollektiven mit HER2-negativer und HER2-positiver Erkrankung erhoben wurden. • Es liegen nur vergleichende Daten aus einer Zulassungsstudie für die Erstlinientherapie mit Trastuzumab Roche vor. [45] In dieser Studie hat sich die Kombinationstherapie von Anthrazyklinen mit Trastuzumab Roche gegenüber der alleinigen Therapie mit Anthrazyklinen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens als signifikant wirksamer erwiesen. Doch diese Kombination verbietet sich aufgrund sich verstärkender Kardiotoxizität. [45] • Darüber hinaus ist der Einsatz von Anthrazyklinen unmittelbar nach Progression der Brustkrebserkrankung nach einer vorangegangenen Therapie mit Trastuzumab Roche nicht indiziert. In der aktuellen Fachinformation von Trastuzumab Roche beträgt der einzuhaltende Abstand zwischen einer vorausgegangenen Trastuzumab-Therapie und dem Beginn einer Therapie mit Anthrazyklinen mindestens 6,7 Monate. So lange kann sich Trastuzumab Roche aufgrund seiner Halbwertszeit von 28-38 Tagen noch im Kreislauf der Patienten befinden. Die Patienten wären während dieser 27 Wochen bei der Gabe von Anthrazyklinen einem erhöhten Risiko für kardiale Dysfunktionen ausgesetzt. [61]	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Aktuelle Lehrbücher weisen ebenfalls darauf hin, dass zur Vermeidung kardialer Funktionsstörungen ein mehrmonatiges Intervall nach Trastuzumab-Therapie vor Anthrazyklingabe einzuhalten ist. [65] • In der EMILIA-Studie waren alle Patienten mit Trastuzumab Roche vorbehandelt. Zwischen der letzten Trastuzumab-Gabe und dem Einschluss eines Patienten in die EMILIA-Studie lagen in der Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung) im Median 1,3 Monate. Alle Patienten hatten einen Progress erlitten und waren akut therapiebedürftig. Aufgrund der frühen Wiederaufnahme der Therapie (< 6,7 Monate) wäre eine Behandlung mit Anthrazyklinen wegen des kardialen Risikos klinisch nicht vertretbar gewesen. • Die Situation, in der sich die Patientinnen der EMILIA-Studie hinsichtlich Vortherapie und damit verbundener Therapieoptionen befanden, spiegelt die Versorgungsrealität wider, in der 72 % der Patientinnen mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind, 28 % jedoch keine Anthrazyklinvorbehandlung aufweisen. [62] ➢ Zusammenfassend kann man sagen, dass es beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom keine Evidenz für eine vergleichbare Wirkung von Anthrazyklinen gegenüber einer	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zielgerichteten Anti-HER2-basierten Kombinationstherapie gibt. Die Gabe von Anthrazyklinen ist innerhalb eines halben Jahres nach der letzten Gabe von Trastuzumab Roche wegen eines erhöhten Kardiotoxizitätsrisikos nicht indiziert. Patientinnen nach Progress ist eine solche Wartezeit bis zur erneuten Therapie nicht zumutbar. **Feststellungen und Beschlüsse des G-BA zur Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms** • Im **DMP Brustkrebs** wird ein positiver HER2-Status als Therapiedeterminante des metastasierten Mammakarzinoms angesehen. Laut DMP Brustkrebs besteht „bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.“ [66] Der im November 2013 veröffentlichte Vorbericht des IQWIG zur systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs bestätigt diese Aussage zur Therapie der metastasierten Erkrankung. [67] • In der Nutzenbewertung zu Pertuzumab hat der G-BA den positiven HER2-Status bei metastasiertem Brustkrebs als entscheidende Therapiedeterminante angeführt, die eine	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zielgerichtete Therapie gegen HER2 indiziert. In den tragenden Gründen zum Beschluss hat der G-BA bei Pertzumumab dazu ausgeführt: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“ und „In der Behandlung des metastasierten Brustkrebses ist bei positivem HER2-Status eine HER2-zielgerichtete Therapie indiziert.“ [68;69] ➢ In Feststellungen und Beschlüssen des G-BA wird durchgängig ein positiver HER2-Status als übergeordnete Therapiedeterminante beim metastasierten Mammakarzinom beschrieben. **Standpunkt des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zum geforderten Vergleich von Trastuzumab Emtansin gegen Anthrazykline bei HER2-positivem Mammakarzinom** • Nach Einschätzung des PEI ist, aufgrund der starken Evidenz für die Wirksamkeit einer gegen HER2 gerichteten Therapie, ein direkter Vergleich von Trastuzumab Emtansin und Anthrazyklinen beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben, wie dies zum Nachweis eines Zusatznutzens in der Dimension Mortalität notwendig wäre, nicht genehmigungsfähig. • Für das PEI bestätigt die Tatsache, dass die beiden Teilpo-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pulationen in der EMILIA-Studie sich hinsichtlich Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten nicht unterscheiden, dass Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung in der (Neo-) Adjuvanz genauso gut von Trastuzumab Emtansin profitieren wie die Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung in der (Neo-) Adjuvanz. [70] • Die Ergebnisse der EMILIA-Studie zeigen, dass eine Anthrazyklinvorbehandlung keine effektmodifizierende Wirkung für Trastuzumab Emtansin hat. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden Interaktionstests jeweils für die Analyse mit und ohne Kovariablen im Analysemodell durchgeführt. Die Ergebnisse sprechen gegen die Annahme einer Effektmodifikation bei Trastuzumab Emtansin durch die Anthrazyklinvorbehandlung. ➢ Es besteht kein Unterschied in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trastuzumab Emtansin in Abhängigkeit einer vorangegangenen Anthrazyklinbehandlung. **Therapie des HER2-positiven inoperablen lokal fortgeschrittenen Brustkrebs nach Progression nach multimodaler Primärtherapie** Patienten mit HER2-positivem inoperablen lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nach Progress sind in der Regel multimodal vorbehan-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	delt. Sowohl die Strahlentherapie als auch die systemische Therapie mit Trastuzumab und Taxan sind Teil der multimodalen Primärtherapie. [53;55;56;64;71;72] Folglich handelt es sich bei diesen Patienten um ein inoperables, vorbestrahltes und systemisch mit Trastzumab Roche und Taxan vorbehandeltes lokoregionäres Rezidiv. Nach dem Konsens internationaler und nationaler Experten sollen Patienten, für die keine kausale lokale Therapieoption mehr besteht, eine palliative systemische Therapie erhalten, die den Grundsätzen der Therapie der metastasierten Erkrankung entspricht. [2;73] Dies spiegelt sich in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien wider, die bei Inoperabilität lokoregionärer Rezidive den Einsatz palliativer medikamentöser Therapien empfehlen. Bei HER2-Positivität wird eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 empfohlen. [1;52;55;64] Alle 15 in EMILIA eingeschlossenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hatten zuvor eine Strahlentherapie erhalten. [74] ➢ Damit ist bei HER2-positivem, inoperablem lokoregionärem Rezidiv nach Progression nach systemischer Therapie mit Taxan und Trastuzumab, Lapatinib und Capecitabin die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zu Patienten im metastasiertem Setting.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit: Die Diagnose eines HER2-positiven Mammakarzinoms war bisher für die betroffenen Patienten mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert. Mit Einführung der zielgerichteten Therapie gegen HER2 hat sich das grundlegend geändert. Die zielgerichtete Therapie ist heute Grundlage der Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms auch nach Progression nach einer Trastuzumab-basierten Vortherapie. Es gibt keine Evidenz für eine mindestens vergleichbare Wirkung von Anthrazyklinen im Vergleich zu einer zielgerichteten Anti-HER2-basierten Therapie beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom. Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom vor diesem Hintergrund keine zielgerichtete Therapie gegen HER2 anzubieten, entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis und nicht mehr der aktuellen Versorgungsrealität. Für die Erkrankung „HER2-positives Mammakarzinom“ ist der HER2-Status der entscheidende prognostische und prädiktive Marker der Erkrankung. Er ist deshalb die primäre Determinante für die Therapie von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs. Dies findet sich in den wichtigsten nationalen und internationalen Leitlinien sowie in Feststellungen und Beschlüssen des G-BA wider. Für das PEI bestätigen die vergleichbaren Ergebnisse für die Teilpopulationen mit und ohne Anthrazyklinvorbehandlung in der EMILIA-Studie, dass beide Teilpopulationen in gleicher Weise von	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trastuzumab Emtansin profitieren. Eine Effektmodifikation durch Anthrazyklinvorbehandlung in der EMILIA-Studie wurde geprüft und ausgeschlossen. Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin wäre eine Therapie mit Anthrazyklinen alleine aufgrund des kurzen zeitlichen Abstands zur Trastuzumabvorbehandlung nicht indiziert. Ein HER2-positives, inoperables lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom nach Progression nach systemischer Therapie mit Taxan und Trastuzumab entspricht einem sytemisch vorbehandelten und vorbestrahlten, inoperablen lokoregionären Rezidiv, dessen Behandlung nach den Grundsätzen für die Therapie der metastasierten HER2-positiven Erkrankung erfolgt. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die zielgerichtete Therapie mit der Kombination von Lapatinib und Capecitabin, unabhängig von einer vorangegangenen Anthrazyklin-Therapie, stellt die adäquate ZVT für Trastuzumab Emtansin in der Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem oder inoperablem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs dar, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnis und dem Versorgungsalltag sollte keine Unterscheidung der zu bewertenden	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-postivem, 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, metastasier-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Population hinsichtlich der Anthrazyklinvorbehandlung erfolgen. Der erhebliche Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich damit für alle Patienten im Anwendungsgebiet.	tem 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 *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 Lapa-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tinib 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 Patienten-kollektiv konnte in einer Phase-III-Studie[1] (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.
Diverse S. 8 Abs. 1, S. 34 Tab. 16, S. 36 Tab. 17	**B. Ausmaß des Zusatznutzens** **1. Bewertungsrelevante Analysepopulation** Nach der Nutzenbewertung des IQWIG liegt in der Gesamtschau für Trastuzumab Emtansin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die von Roche so bezeichnete Teilpopulation 1 mit Anthrazyklinvorbehandlung vor.	

[1] Studie EGF100151

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Abs. 3, S.38. Tab. 18, S. 58 Abs. 3 Kap.2.7. 2.8.2	Der Beurteilung des IQWIG liegt die Aufteilung der Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin nach Anthrazyklinvorbehandlung zugrunde. Die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen ist in der klinischen Versorgungsrealität beim HER2-positiven Mammakarzinom von untergeordneter Bedeutung für die Therapiewahl und den Therapieerfolg verglichen mit einer zielgerichteten Anti-HER2-Therapie. [1;2;53-56;75] In dem Dossier zu Trastuzumab Emtansin wurde die EMILIA-Studie seitens Roche unter dem Blickwinkel der Gesamtpopulation analysiert. Die Teilpopulationen ‚mit Anthrazyklinvorbehandlung' und ‚ohne Anthrazyklinvorbehandlung' wurden vollständigkeitshalber getrennt dargestellt. Für die wichtigsten Endpunkte wurde eine mögliche Effektmodifikation durch die Anthrazyklinvorbehandlung untersucht. Damit soll die Frage beantwortet werden, ob die Studienergebnisse Hinweise darauf geben, dass die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen eine Veränderung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trastuzumab Emtansin zur Folge hat. Die Ergebnisse (Tabelle 1) zeigen, dass es keine Effektmodifikation durch die Anthrazyklinvorbehandlung gibt (Tabelle 1 letzte Spalte). Tabelle 1: Einfluss der Anthrazyklinvorbehandlung auf die Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt (Datenschnitt)	**Effektmaß**	**Teilpopulation ‚mit Anthrazyklin-Vorbehandlung'**	**Teilpopulation ‚ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung'**	**Interaktionstest** (p-Wert)
Gesamtüberleben (2)	HR	0,70 [0,53; 0,92]	0,67 [0,45; 0,98]	0,7500
PFS bewertet durch IRC (1)	HR	0,69 [0,55; 0,85]	0,63 [0,47; 0,83]	0,5697
ORR (1)	RR	1,38 [1,08; 1,74]	1,47 [1,09; 1,99]	0,7206
Zeit bis zur Verschlechterung (1); (Zeit bis zur Symptomprogression)	HR	0,81 [0,65; 1,02]	0,78 [0,58; 1,05]	0,6802
Zeit bis zur Verschlechterung (2); (Zeit bis zur Symptomprogression)	HR	0,80 [0,65; 0,999]	0,74 [0,55; 0,97]	0,6356
Klinische relevante Verbesserung der Symptome (1)	RR	1,05 [0,89; 1,22]	1,26 [1,02; 1,56]	0,1559
Klinische relevante Verbesserung der	RR	1,07 [0,92; 1,2]	1,30 [1,07; 1,59]	0,1189

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Symptome (2)				
UE ≥ Grad 3 (2)	RR	0,74 [0,63; 0,87]	0,76 [0,63; 0,92]	0,9795
Hand-Fuß-Syndrom (2)	RR	0,03 [0,01; 0,07]	0,02 [0,004; 0,07]	0,5135
Diarrhö (2)	RR	0,32 [0,26; 0,39]	0,30 [0,23; 0,39]	0,5359
Blutungen (2)	RR	2,23 [1,62; 3,06]	1,74 [1,22; 2,47]	0,3527

Diese Beobachtung wird vom PEI in einem Beratungsgespräch zu einem verwandten Thema geteilt (Zitat aus dem PEI-Meeting [70]):

> „Diese Subgruppenanalyse *[gemeint ist hier die Prüfung der Effektmodifikation durch Anthrazyklin-Vorbehandlung, der pU]* bestätigt den zu erwartenden Effekt, dass Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung genauso gut von Kadcyla profitieren wie die Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung."

Diese Beobachtung hat aus Sicht von Roche folgende Konsequenz, die sich unabhängig von der Frage der Auswahl der ZVT ergibt (diese wird in Kap. A der Stellungnahme adressiert). Bedingt durch die fehlende Effektmodifikation einer vorhandenen oder fehlenden Anthrazyklinvorbehandlung ist es angezeigt, die Gesamtpopulation für die Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können aufgrund

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der fehlenden Effektmodifikation auf die Teilpopulation ‚mit Anthrazyklinvorbehandlung' übertragen werden. Dies hat wenig Einfluss auf die Punktschätzer (Hazard Ratio bzw. relatives Risiko), wohl aber auf die Breite der Konfidenzintervalle, die aufgrund der größeren Patientenzahl enger werden, was zu größerer Aussagesicherheit führt (Tabelle 2). Tabelle 2: Ergebnisse der Teilpopulation ‚mit Anthrazyklinvorbehandlung' im Vergleich zur Gesamtpopulation	

Endpunkt (Datenschnitt)	**Gesamtpopulation**	**Teilpopulation ‚mit Anthrazyklin-Vorbehandlung'**	**Effektfektmaß**
Gesamtüberleben (2)	0,68 [0,55; 0,849]	0,70 [0,53; 0,92]	HR
PFS bewertet durch IRC (1)	0,65 [0,55; 0,77]	0,69 [0,55; 0,85]	HR
ORR (1)	1,41 [1,17; 1,70]	1,38 [1,08; 1,74]	RR
Zeit bis zur Verschlechterung (1); (Zeit bis zur Symptomprogression)	0,80 [0,67; 0,95]	0,81 [0,65; 1,02]	HR
Zeit bis zur Verschlechterung (2); (Zeit bis zur Symptomprogression)	0,78 [0,66; 0,92]	0,80 [0,65; 0,999]	HR
Klinische relevante	1,12 [0,99; 1,27]	1,05 [0,89; 1,22]	RR

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Verbesserung der Symptome (1)			
Klinische relevante Verbesserung der Symptome (2)	1,15 [1,02; 1,29]	1,07 [0,92; 1,2]	RR
UE ≥ Grad 3 (2)	0,75 [0,66; 0,84]	0,74 [0,63; 0,87]	RR
Hand-Fuß-Syndrom (2)	0,02 [0,01; 0,05]	0,03 [0,01; 0,07]	RR
Diarrhö (2)	0,31 [0,27; 0,37]	0,32 [0,26; 0,39]	RR
Blutungen (2)	2,00 [1,58; 2,54]	2,23 [1,62; 3,06]	RR

Daraus ergeben sich in den Dimensionen Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität Implikationen für die Bewertung des Zusatznutzens (s. auch Modul 4 zum Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin Kap. 4.4.2).

2. Mortalität

In der Gesamtpopulation erreicht die Therapie mit Trastuzumab Emtansin eine patientenrelevante, erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der ZVT aus Lapatinib + Capecitabin (HR = 0,68 [0,55; 0,849], p = 0,0006). Das mediane Gesamtüberleben wird durch Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin um 5,8 Monate auf 30,9 Monate verlängert und liegt damit deutlich über dem, was für die bisherigen Anti-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HER2-Therapieoptionen des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms nach Trastuzumabvorbehandlung gezeigt werden konnte. Zusätzlich hat das Auswirkungen für die Parameter „Zeit bis zur Symptomprogression“ und die „klinisch relevante Verbesserung der Symptome“. Durch die Berücksichtigung der Gesamtpopulation basiert dieses Ergebnisse auf einer sehr hohen Patientenzahl und ist daher sehr belastbar. Die erhöhte Aussagesicherheit spiegelt sich in den enger werdenden Konfidenzintervallen wider. **3. Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität** In seiner Bewertung berücksichtigt das IQWiG den Endpunkt ‚Klinisch relevante Verbesserung der Symptome‘ nicht. Dies erfolgt mit der Begründung, dass aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (in der Bewertung als ‚Indikation‘ bezeichnet) eher von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen werden muss. Roche teilt die grundsätzliche Einschätzung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung. Dies schließt jedoch nicht aus, dass Patienten individuell von einer Verbesserung der klinischen Symptome profitieren können. Eine individuelle klinisch relevante Verbesserung ist definiert als eine Verbesserung des FACT B TOI-PFB um 5 Punkte gegenüber Baseline für den einzelnen Patienten. Weil diese	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Responder-Analyse eine spezifisch andere Fragestellung als die time-to-event Analyse darstellt, ist aus Sicht von Roche diese Analyse zu berücksichtigen. Während die erste Analyse Informationen zur Hazard Ratio / medianen Zeit bis zum Auftreten der Verschlechterung für die Patientenpopulation liefert, bildet die Responder-Analyse Informationen über den Anteil der Patienten ab, die klinisch relevant profitieren.

Die Ergebnisse legen nahe, dass sich für einen großen Teil der Patienten die Lebensqualität im Beobachtungszeitraum klinisch relevant verbessert und nicht generell von einer Verschlechterung ausgegangen werden muss (Trastuzumab Emtansin Dossier zur Nutzenbewertung Kap. 4.3.1.3.1.3.). Vergleicht man unter diesem Aspekt die Datenschnitte 1 und 2 (Tabelle 3), so ist der Effekt über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg vorhanden. In dieser Analyse wird zudem deutlich, dass über die Zeit eine stärkere Differenzierung hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserung der Symptome zwischen den Therapien entsteht.

Tabelle 3: Patientenindividuelle Verbesserung der Symptome (Messung FACT-B TOI-PFB, MID: 5 Punkte, Gesamtpopulation)
<table>
<tr><th>Analyse-zeitpunkt</th><th>Lapatinib + Capecitabin (n/N) (%)</th><th>TDM-1 (n/N) (%)</th><th>RR [95 %KI] p-Wert</th><th>Statistische Signifikanz der Unterschiede</th></tr>
<tr><td>1.Daten-</td><td>220 / 445</td><td>249 / 450</td><td>1,12 [0,99;1,27]</td><td>Borderline</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

schnitt 14.1.2012	(49,4 %)	(55.3 %)	0,0782	signifikant
2.Daten-schnitt 31.7.2012	231 / 446 (51,8 %)	268 / 450 (59,6 %)	1,15 [1,02;1,29] 0,0199	Signifikant

Der Anteil der Patienten, die individuell und klinisch relevant von Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin mit einer Verbesserung der Symptome profitieren, vergrößert sich über die Zeit zugunsten von Patienten unter Trastuzumab Emtansin. Die Annahme einer generellen Verschlechterung ist für einen großen Prozentsatz der Patienten im Beobachtungszeitraum nicht erkennbar.

Eine ausschließliche Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome wird der Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der patientenberichteten Lebensqualität von Trastuzumab Emtansin daher nicht gerecht. Der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigt sich in zwei Dimensionen. Er umfasst nicht nur eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur patientenberichteten Symptomprogression. Es berichteten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome.

Dies entspricht einer im palliativen Setting des HER2-positiven Mammakarzinoms bisher noch nicht gezeigten signifikanten, kli-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan im Vergleich zur Standardtherapie und damit in der Gesamtschau einem erheblichen Zusatznutzen für Trastuzumab Emtansin in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklinvorbehandlung. Daher ist der Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation zu bewerten. Vorteile bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für Trastuzumab Emtansin in zwei unterschiedlichen Dimensionen (Dauer und Anzahl der Patienten), die beide bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Trastuzumab Emtansin zeigt aus Roche Sicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine klinisch Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine weitgehende Vermeidung schwererwiegender Nebenwirkungen beim HER2-positiven Mammakarzinom im palliativen Setting. In der Gesamtschau beansprucht Roche für Trastuzumab Emtansin einen	Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie EMILIA. 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.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erheblichen Zusatznutzen.	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.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichti-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der EMILIA-Studie ergibt. 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 therapierelevanten 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.
Diverse:	**C. Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte**	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 Abs. 5, S. 22 Kap. 2.4.2.1 S. 23 Abs. 1, S. 27 Abs. 3+4, S. 34 Tab. 16, S. 36 Tab. 17 und Abs. 3, S. 56 Abs. 2ff., S. 57 Abs.	Das IQWIG sieht für Trastuzumab Emtansin bezüglich Morbidität keinen Zusatznutzen belegt. Keiner der im Dossier benannten Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS bewertet nach IRC), Gesamtansprechrate (ORR) und patientenberichtete Diarrhoe-Bewertungsskala (DAS) könne für die Bewertung herangezogen werden, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz noch die Validität einer Surrogateingenschaft dargelegt worden sei. Die fehlende Patientenrelevanz beruht für das IQWiG darauf, dass PFS und ORR ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden. Die als unerwünschten Ereignisse erhobenen Diarrhoen seien geeigneter als die patienten berichtete DAS, schwere Diarrhoen abzubilden. Die dargestellten zu erwartenden Nebenwirkungen der Folgetherapie würden nicht ausreichen, einen patientenrelevanten Therapieeffekt im Vergleich zur ZVT zu beschreiben. Roche teilt diese Auffassung des IQWIG nicht. Die Patientenrelevanz der gewählten Endpunkte für Morbidität wurde im Dossier umfassend begründet. Trastuzumab Emtansin zeigt einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität. • Wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung feststellt, ist die Progression der Tumorerkrankung ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird. Wird in der palliativen Situation eine Progression der Erkrankung nachgewiesen, erfolgt zeitnah die Umstellung auf eine alternative Therapie.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1+2, S. 62 Abs. 1,	Dabei kann die Progression symptomatisch und / oder bildgebend festgestellt werden. [1;52-55;76] • Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien ist insbesondere in Kombination mit einer Beurteilung durch unabhängige, verblindete Reviewer eine robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs. Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können. [77;78] Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen – zuletzt in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Perjeta. [77;79;80] • Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang. [81] • In der Beurteilung des National Health Service Englands (NHS) zu Trastuzumab Emtansin vom Januar 2014 wird die Verlängerung des PFS als klinisch relevant gewertet. [82] • Auch der G-BA erachtet PFS unter bestimmten	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Voraussetzungen als patientenrelevanten Endpunkt. Gehe die Tumorprogression mit einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik einher oder folge der Tumorprogression zeitnah ein Therapiewechsel und ziehe dieser patientenrelevante Änderungen wie z. B. Auftreten von Nebenwirkungen durch das Einleiten einer nachfolgenden hochtoxischen Therapie nach sich, könne dies als patientenrelevant im Dossier dargestellt werden. [83] Diese Voraussetzungen werden für den Endpunkt PFS in der EMILIA-Studie erfüllt. Eine Progression war mit dem zeitnahen Einleiten einer Folgetherapie und den damit einhergehenden potentiellen Nebenwirkungen verbunden. [84] Die Folgetherapie waren vorrangig systemische Therapien (Trastuzumab Emtansin-Arm 89 %, Lap + Cap-Arm 91 %) in Form von weiteren Anti-HER2-Therapien, Chemotherapien und / oder experimentelle Therapien. Die Progression der Erkrankung zog auch lokale Interventionen wie palliative Radiotherapien und operative Eingriffe nach sich (Trastuzumab Emtansin-Arm 9 %, Lap + Cap-Arm 8 %). [84] Sowohl die dokumentierten systemischen wie auch die lokalen Therapiemaßnahmen sind mit relevanten, die Patienten beeinträchtigenden Nebenwirkungen verbunden. [85;86] Durch die Therapie mit Trastuzumab Emtansin wird die Progression der Erkrankung im Vergleich zur ZVT verzögert. Der daraus resultierende spätere	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eintritt der zu erwartenden Nebenwirkungen aufgrund von Therapiewechseln wertet Roche als patientenrelevant. • Ein Ansprechen des Tumors ist für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus. [87-90] • Die patientenberichtete Diarrhö-Bewertungsskala (DAS) erhebt patientenberichtete Einschätzungen von Frequenz, Dringlichkeit, Konsistenz des Stuhlgangs und abdominellem Unwohlsein in Bezug auf Diarrhö. Sie ermöglicht über die quantitativen Angaben zur Häufigkeit und die graduelle Einteilung hinaus eine differenzierte qualitative Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten durch eine Diarrhö. [91;92] ➢ Vor diesem Hintergrund stellen für Roche die im Dossier dargestellten Endpunkte PFS, ORR und DAS valide, anerkannte, patientenrelevante Endpunkte für die Operationalisierung der Morbidität dar. Insbesondere bezüglich PFS sieht sich Roche in dieser Auffassung durch die dokumentierte Akzeptanz von Zulassungsbehörden, wichtigen Körperschaften des Gesundheitssystems wie dem NHS sowie medizinischen Fachgesellschaften und Experten bestätigt.	Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der zweite ko-primäre

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrate (ORR) und patientenberichtete Diarrhö sind als patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin zu berücksichtigen. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin resultiert neben einer klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, in einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer beträchtlichen Erhöhung der Gesamtansprechrate und beträchtlichen Verbesserung der patientenberichteten Beeinträchtigung durch Diarrhö.	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. 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

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 therapierelevanten 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 Krankheitssymptomatik für die Patienten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		relevant.
Kap. 2.7.2.8.1. S. 60-61 u. S. 25	**D. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** **Ergebnissicherheit auf Studienebene:** Das IQWiG fordert für die höchste Kategorie der Aussagesicherheit eines Zusatznutzens auf Studienebene regelhaft mindestens das Vorliegen zweier, voneinander unabhängig durchgeführter Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren bei der EMA auf der „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study". [93] Auch das IQWiG benennt Kriterien, fokussiert aber besonders auf drei Kriterien und eine Randbedingung, Diese sind in der Auflistung ebenfalls genannt. [94] • Interne Validität (CPMP: ‚Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben') • Externe Validität (CPMP: ‚Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein')	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Statistische Signifikanz (CPMP: ‚Die statistische Signifikanz muss deutlich besser als das 5 %-Niveau sein'). Die Kriterien des IQWiG sind an dieser Stelle strenger, es müssen p-Werte < 0.001 beobachtet worden sein. • Klinische Relevanz (CPMP: ‚Der Effekt muss groß genug sein, um klinisch relevant zu sein') • Datenqualität • Interne Konsistenz (CPMP: 'A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse'). Dies ist auch ein Kriterium aus dem Methodenpapier des IQWiG, dass darüber hinaus noch Auswertungen für alle relevanten Endpunkte fordert. • Effekte der Studienzentren (CPMP: ‚Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße'). Das Kriterium des IQWiG hebt an dieser Stelle mehr auf die Anzahl der Zentren ab, es werden mindestens zehn Zentren als Voraussetzung gesehen. • Hypothesen-Plausibilität (CPMP: ‚Getestete Hypothese ist plausibel') Die Kriterien aus der Guidance und des Methodenpapiers werden	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Folgenden überprüft. Da die Gewichtung und Operationalisierung der Kriterien seitens des IQWiG nicht bekannt sind, wurde im Folgenden von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen. • **Interne Validität** Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppen-Studie. Die Patienten wurden mittels eines unabhängigen IVRS-Verfahrens (interactive voice response system) im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert. Eine Verblindung hätte aufgrund des stark unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils in den beiden Behandlungsarmen nur eine zusätzliche Belastung der Patienten bedeutet (bedingt durch double dummy Technik), aber keinen Mehrwert hinsichtlich der Verringerung des Verzerrungspotentials gebracht. Bei Bewertungen die durch das IRC (independent review committee) durchgeführt wurden, erfolgte eine Verblindung bezüglich der Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist damit niedrig, da es sich um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte kontrollierte Studie handelt (s. hierzu auch Modul 4 die Kapitel 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3. im Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin zu Verzerrungspotential von Studie und Endpunkten). Auf Endpunktebene finden sich mehrere Endpunkte mit geringem Verzerrungspotential. Lediglich die Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Patient Reported Outcome (PRO)) wei-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sen ein hohes Verzerrungspotential auf. Darüber hinaus zeigt die Studie über die verschiedenen Endpunkte hinweg sehr konsistente Ergebnisse. • **Externe Validität** Hier ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation den Effekten in der Studienpopulation entsprechen. Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität. [95] Es handelt sich hierbei um fachliches Ermessen. Deshalb wird das Kriterium wie folgt operationalisiert: (i) Finden sich prinzipiell Einflussfaktoren, die eine Effektmodifikation zwischen Studienpopulation und Zielpopulation wahrscheinlich machen? (ii) Sollte (i) nicht gegeben sein: Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte andere Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen? Mögliche prinzipielle Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation: - Geschlecht: Das Geschlecht ist sowohl bei den Studienpatienten wie auch bei der Zielpopulation fast ausschließlich auf Patientinnen beschränkt. Hieraus ist keine Effektmodifikation zu erwarten.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Alter: Eine Effektmodifikation über den Einflussfaktor ‚Alter' ist zwar denkbar, aber das Alter der Studienpopulation von EMILIA liegt mit 53 Jahren innerhalb einer Altersspanne zwischen 50-75 Jahren, in welcher die größte Häufung bösartiger Neubildungen der Brust auftritt." Durch die inzwischen in allen Bundesländern umgesetzten Brustkrebs-Screeningprogramme für die Zielpopulation ist eine weitere Senkung des mittleren Alters zu erwarten. So wird bereits für 2012 ein mittleres Alter von 62,7 Jahren für die Zielpopulation berichtet, das noch weiter sinken wird. [96] Damit lässt auch dieser Einflussfaktor für die Zielpopulation, zumindest mittelfristig, keine Effektmodifikation erwarten. - Rasse: Im Hinblick auf die Subgruppe Rasse sind keine Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin in der EMILIA-Studie zu erkennen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird stark von kulturellen und ethnischen Hintergründen der Patienten beeinflusst. [97;98] Dies betrifft insbesondere die Bereiche ‚emotional well-being' und ‚social/family wellbeing' des FACT-B Fragebogens. Interkulturelle Unterschiede und Erfahrungen beeinflussen die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. - Demgegenüber zeigen sich im Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit Trastuzumab Emtansin Un-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	terschiede zwischen den kaukasischen und den asiatischen / anderen Patienten. Diese lassen sich durch die bekannten unterschiedlichen Enzymausstattungen und der damit verbundenen unterschiedlichen Verstoffwechselung erklären. Sie bleiben aber auf Sicherheit und Verträglichkeit beschränkt. [99-104] Mögliche andere Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation: - Anthrazyklinvorbehandlung: Der Anteil der Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung ist in der Zielpopulation etwas größer als in der Studienpopulation (70:30 in der Zielpopulation; 60:40 in der Studienpopulation). [62] Allerdings sind die Effekte, z. B. bezogen auf das Gesmtüberleben (OS), in beiden Subgruppen fast identisch, so dass keine Effektmodifikation in der Zielpopulation zu erwarten ist. - Krankheitsschwere: Bei der Subgruppe 'Krankheitsschwere' sind keine Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trastuzumab Emtansin in der EMILIA-Studie zu erkennen. Die Verteilung des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) in EMILIA–Studie spiegelt zudem gut den Versorgungskontext in Deutschland wider. Im deutschen Versorgungsalltag befinden sich 80 % der Patienten in einem ECOG-PS Status von 0 bzw. 1. Dies ist auf die engmaschige Kontrolle des Krankheitsgeschehens, so-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wohl im Rahmen der Nachsorge nach (neo-)adjuvanter Therapie und Operation als auch im metastasierten Setting zurückzuführen. [105-107] ➢ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prüfung der Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass gibt, an der externen Validität der Studie zu zweifeln. • **Statistische Signifikanz** Die Wirksamkeitseffekte sind auf Ebene der Gesamtpopulation für die unverzerrten Endpunkte allesamt statistisch signifikant und die Effektschätzer nicht mit der Nullhypothese vereinbar (s. Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin Modul 4 Tab. 4-176). Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für alle Endpunkte deutlich unterschritten und ist mit p-Werten kleiner 0,001 auch mit dem strengeren Kriterium aus dem IQWiG Methodenpapier vereinbar. Eine Ausnahme bilden die PROs, die ein hohes Verzerrungspotential aufweisen, aber dem EMA-Kriterium „signifikant zum zweiseitigen Niveau von 5 %“ genügen. • **Klinische Relevanz** Die betrachteten Wirksamkeitsendpunkte beziehen sich auf die Dimensionen ‚Mortalität‘, ‘Lebensqualität‘ und ‚Morbidität‘. Für die	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dimension ‚Mortalität' und ‚Lebensqualität' besteht Übereinstimmung, dass diese durch die beschriebenen Endpunkte adäquat abgebildet sind. Aus Sicht von Roche gilt dies auch für die Morbidität. Alle Endpunkte, mit Ausnahme der PROs, weisen nur ein geringes Verzerrungspotential auf. Die Behandlungseffekte sind allesamt weit von der Nullhypothese entfernt und stellen grosso modo 20 – 40 %ige Verbesserungen gegenüber dem Vergleichsarm dar. • **Datenqualität** Im Studienbericht der EMILIA-Studie verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf eine für die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien verfassten SOP (Standard Operating Procedure; gcp-sop003292). Diese SOP nimmt in Kapitel 5.1. wiederum Bezug auf die *ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice*. Somit wurde die Studie lege artis in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohe Datenqualität der Studie. • **Interne Konsistenz** Alle relevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität weisen signifikante Ergebnisse auf. Die Subgruppenanalysen spiegeln die Ergebnisse der Gesamtpopulation wider. Um	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wiederholungen zu vermeiden sei hier auf das Kapitel 4.3.1.3.2 im Modul 4 vom Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin verwiesen. • **Effekte der Studienzentren** Liegen in einer Studie viele kleine Zentren vor (EMILIA-Studie: 213 Zentren, davon 210 mit weniger als 10 Patienten (d.h. im Schnitt weniger als 5 Patienten pro Behandlungsarm), können sehr viele zufällige und nicht belastbare Zentrumseffekte entstehen. Eine ausführliche Darstellung der Zentren- und Regionenanalyse findet sich im Modul 4 vom Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin (Kap. 4.2.5.5). Ist der Anteil der kleinen Zentren (klein im Sinne von wenigen Patienten) hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keinen Anlass gibt zu glauben, dass der Zentreneffekt Einfluß auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitäts-Studien. Speziell in Studien wie der EMILIA-Studie mit Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein ‚pooling' von Zentren präspezifiziert erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflußfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariable zu erhalten (ICH E9). Ein ‚Poolen' kleiner Zentren über verschiedene	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geographische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren, ist deshalb nicht angebracht. Demgegenüber ist ein ‚Pooling' auf der Ebene ‚geographische Region'nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen so definiert sind, dass sie in sich homogen sind und hinsichtlich wichtiger Einflußfaktoren übereinstimmen. Dies wurde auch bei der EMILIA-Studie umgesetzt. Deshalb wurde ein ‚Pooling' auf der Ebene ‚geographische Region' präspezifiziert mit den übergeordneten regionalen Einheiten: USA, Westeuropa, Asien, Weitere. Die Regionen waren Bestandteil der statistischen Analysemodelle, so dass mögliche Regionseffekte im statistischen Modell adressiert wurden. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativer oder quantitativ erheblicher Einfluß auf die Effekte. Auch wenn in der Analyse nicht die Effekte der einzelnen Studienzentren dargestellt sind, was wegen deren geringen Größe keinen Sinn macht, so sind die Regionen als übergeordnete Einheit dargestellt. Da insgesamt über 200 Zentren Patienten für diese Studie rekrutierten, ist auch die Multizentrizität sichergestellt. Damit sind sowohl die Kriterien der EMA-Guidance wie auch die des IQWiG erfüllt. • **Hypothesen-Plausibilität** Die EMILIA-Studie stellt eine aktiv kontrollierte Studie mit einer	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Überlegenheitshypothese dar. Der Vergleichsarm war mit Lapatinib + Capecitabin der medizinische Standard. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die vorliegende EMILIA-Studie erfüllt sowohl die in der CPMP Points to Consider genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie wie auch die Kriterien des IQWiG. [94] Sie ist damit hinreichend für die Kategorie Beleg bei der Ergebnissicherheit. Aufgrund der nachgewiesenen Überlebenszeitverlängerung durch die Therapie mit Trastuzumab Emtansin wäre die Randomisierung von Patienten in eine zweite konfirmatorische Studie unethisch.	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.
S. 53 Abs. 2 ff	**E. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext** Das IQWiG folgt den Angaben hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungstkontext weitgehend. [108] Hinsichtlich des Alters liegt die Studienpopulation von EMILIA mit 53 Jahren in einer Altersspanne zwischen 50-75 Jahren, in welcher die größte Häufung bösartiger Neubildungen der Brust auftritt. [96;109] Es gibt keine belastbare biologische Rationale dafür, dass das Alter der Patienten einen Einfluss auf den Effekt der Intervention Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie haben könnte. Auch der vom IQWiG angesprochene Allgemeinzustand (ECOG-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PS 0 oder 1) der EMILIA-Studienpopulation läßt sich gut auf den Behandlungsalltag bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs übertragen. So zeigt eine Auswertung der MMF Patientendokumentation bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie, dass 79,5 % der Patienten einen Karnofsky-Index von 100 %-80 % aufweisen, was einem ECOG–PS von 0-1 entspricht. [105-107] Somit entspricht der Allgemeinzustand der Studienpopulation der aktuellen Situation in Deutschland. **<u>Vorgeschlagene Änderung</u>:** Die EMILIA-Studienpopulation entspricht hinsichtlich aller Kriterien einschließlich des Allgemeinzustandes (ECOG-PS) dem Behandlungsalltag bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in Deutschland.	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. Für Patienten ≥ 75 Jahre oder mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Status 2) liegen bislang nur unzureichende Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Kadcyla® vor.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 68 / 3.2.5 Abs. 6 Tab. 24 S. 74/75	**Berechnung und Darstellung der Jahrestherapiekosten** Im Folgenden wird kurz auf die Berechnung der Jahrestherapiekosten von drei Arzneimitteln eingegangen: für das zu bewertende Arzneimittel Trastuzumab Emtansin, für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin sowie für die Anthrazykline (Epirubicin und Doxorubicin in unterschiedlichen Arzneimittelformulierungen). Das IQWiG stellt fest, dass die von Roche angegeben Kosten für Trastuzumab Emtansin, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Epirubicin korrekt sind. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten für Trastuzumab Emtansin und Epirubicin unterscheiden sich geringfügig zwischen den von Roche und von den vom IQWiG errechneten Kosten, vor allem durch die unterschiedliche Betrachtung der Relevanz von Verwurf und zusätzlich notwendiger Leistungen. Dies soll jedoch an dieser Stelle nicht weiter betrachtet werden. Jedoch vertritt das IQWiG bezüglich der speziellen Arzneimittelformulierungen von Doxorubicin einen anderen Standpunkt als Roche. Dadurch ergeben sich aus Sicht des IQWiG geringere Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Doxorubicin. Das IQWiG gibt zur Ermittlung der Kosten für Doxorubicin an, dass laut Fachinformation eine spezielle Arzneimittelformulierung nicht	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgesehen sei, und dass diese auch nicht der wirtschaftlichsten Alternative entspreche. Allerdings würde das Kriterium der Wirtschaftlichkeit an dieser Stelle nur greifen, wenn die verschiedenen Formulierungen gleichwertig wären. In der Caelyx Fachinformation findet sich jedoch folgender Hinweis:: „Caelyx zeigt eigene, besondere pharmakokinetische Eigenschaften und darf deshalb nicht gegen andere Formulierungen mit Doxorubicin-Hydrochlorid ausgetauscht werden." [110] Des Weiteren bestehen in der medizinischen Praxis sehr wohl Unterschiede zwischen den Forumlierungen; so zeigt der MMF Therapiemonitor, dass der Anteil von Doxorubicin (mono und in Kombination) an allen Anthrazyklinen bei weniger als 15 % liegt und dass in der Realität sogar mehr Patienten Caelyx oder Myocet (in Kombination mit Cyclophosphamid) erhalten als Doxorubicin. [62] Aus medizinischer Sicht kann dies durch das deutlich bessere Nebenwirkungsprofil von liposomalem, respektive pegyliertem liposomalem, Doxorubicin im Vergleich zu den konventionellen Anthrazyklinen erklärt werden. Dies gilt insbesondere für bekannte Nebenwirkungen der konventionellen Anthrazykline wie Kardiotoxizität, Neurotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und Myelosuppression So zeigte sich in einer Metaanalyse von van Dalen et al ein deutlich niedrigeres Risiko für eine klinisch manifeste kardiale Dysfunktion unter liposomalem Doxorubicin im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin (RR = 0,20; 95 % [KI 0,05; 0,75]; p = 0,02); das Gleiche zeigte sich auch für die Entwicklung einer subklinischen	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kardialen Dysfunktion (RR = 0,38, 95 % [KI 0,24; 0,59]; p < 0,0001). [111] Aus diesem Grund umfasst die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie Doxorubicin unserer Ansicht nach neben konventionellen Doxorubicin auch die speziellen Arzneimittelformulierungen Caelyx und Myocet. Der G-BA bezieht liposomales Doxorubicin ausdrücklich in die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im G-BA-Beschluss zu Eribulin mit ein. [68] Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich somit von 6.087,94 € (Doxorubicin, 60 mg Dosierung) bzw. 7.525,78 € (Doxorubicin, 75 mg Dosierung) über 41.610,90 € (Caelyx) auf bis zu 61.561,06 € (Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid); Abweichungen zu den Kosten im Nutzen-Dossier von Trastuzumab Emtansin ergeben sich durch den aktualisierten Stand der Lauertaxe (Stand: 01.04.2014) sowie die Berücksichtigung von Verwurf. [112] **<u>Vorgeschlagene Änderung</u>:** Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Anthrazykline' für die Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung umfasst nach Auffassung von Roche neben konventionellem Doxorubicin auch die speziellen Arzneimittelformulierungen Caelyx und Myocet. Die Jahrestherapiekosten von Doxorubicin bewegen sich somit, je nach Arzneimittel-Formulierung, von 6.087,94 €	Neben konventionellem Doxorubicin wurde in der Berechnung der

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Doxorubicin, 60 mg Dosierung) bzw. 7.525,78 € (Doxorubicin, 75 mg Dosierung) über 41.610,90 € (Caelyx) bis 61.561,06 € (Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid).	Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation c das Arzneimittel Caelyx® berücksichtigt.

Literaturverzeichnis

(1) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii11-vii19.

(2) Harbeck N, Marschner N, Untch M, Decker T, Hegewisch-Becker S, Jackisch C, et al. Second International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC2), Lisbon, 11/09/2013: The German Perspective. Breast Care 2014;9(1):52-9.

(3) Lebeau A, Mitze M. Morphologische Grundlagen S.90+91. In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, editors. Mammakarzinom Interdisziplinär. 4.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2010.

(4) Possinger K, Schmid P, Schmoll H-J, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Mammakarzinom der Frau S. 4238. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.

(5) Welt A, Schütte J, Seeber S. Mammakarzinom S.1166. In: Seeber S, Schütte H-J, editors. Therapiekonzepte Onkologie. 5.Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.

(6) Welt A, Schütte J, Seeber S. Mammakarzinom S.1128. In: Seeber S, Schütte H-J, editors. Therapiekonzepte Onkologie. 5.Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.

(7) Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. PLoS Med 2010 May 25;7(5):e1000279.

(8) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 2011 Aug 1;22(8):1736-47.

(9) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. Journal of Clinical Oncology 2010 Jul 10;28(20):3271-7.

(10) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000 Aug 17;406(6797):747-52.

(11) Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

(12) Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 40[18], 2667-2675. 1-12-2004.

(13) Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. Journal of Clinical Oncology 2010 Apr 1;28(10):1684-91.

(14) Lück H-J. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms S. 240-241. In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, editors. Mammakarzinom Interdisziplinär. 4.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2010.

(15) Possinger K, Schmid P, Schmoll H-J, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Mammakarzinom der Frau S. 4303. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.

(16) Possinger K, Schmid P, Schmoll H-J, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Mammakarzinom der Frau S. 4289. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.

(17) Untch M, Möbus V, Janni W, Maass N, Crohns C, Fasching P, et al. Systemische Therapie S.194-195. In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, editors. Mammakarzinom Interdisziplinär. 4.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2010.

(18) Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1652-4.

(19) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology 1992 Jul 1;10(7):1049-56.

(20) Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochim.Biophys.Acta 1994 Dec 30;1198(2-3):165-84.

(21) Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. Journal of Clinical Oncology 1997 Aug 1;15(8):2894-904.

(22) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

(23) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2007 Jan 1;131(1):18-43.

(24) Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat.Rev.Cancer 2009 Jul;9(7):463-75.

(25) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat.Rev.Mo.l Cell.Biol. 2001 Feb;2(2):127-37.

(26) Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist 2009 Apr;14(4):320-68.

(27) TRM. Spezielle Auswertungen (C50) Mammakarzinom: metastasierte Patientinnen [online] 12.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__08_20131203_met_hr.pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2013.

(28) Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. Journal of Clinical Oncology 2010 Jan 1;28(1):92-8.

(29) Rowinsky EK. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. Annu.Rev.Med. 2004 Jan 27;55(1):433-57.

(30) Spector NL, Blackwell KL. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 2009 Dec 1;27(34):5838-47.

(31) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res.Treat 2008 Dec;112(3):533-43.

(32) Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 2010;15(9):924-34.

(33) Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncologist 2008 Jun;13(6):620-30.

(34) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N.Engl.J.Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.

(35) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010 Jan 30;375(9712):377-84.

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

(37) Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann.Oncol 2011 Jun;22(6):1308-17.

(38) Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J.Clin.Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5685-92.

(39) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. N Engl J Med 2006 Feb 23;354(8):809-20.

(40) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. Journal of Clinical Oncology 2005 Jul 1;23(19):4265-74.

(41) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. Journal of Clinical Oncology 2011 Sep 1;29(25):3366-73.

(42) Petrelli F, Barni S. A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2013 Apr;13(2):81-7.

(43) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N.Engl.J.Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.

(44) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1673-84.

(45) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N.Engl.J.Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92.

(46) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2011 Oct 5;365(14):1273-83.

(47) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007 Jan 6;369(9555):29-36.

(48) Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast 2011 Dec;20(6):485-90.

(49) Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 2007;7:153.

(50) von Minckwitz G, du BA, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J.Clin.Oncol. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.

(51) von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05

phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur.J.Cancer 2011 Oct;47(15):2273-81.

(52) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Loko-regionäres Rezidiv Version 2014. 1D [online] 03.2014. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_18_Loko-regionaeres_Rezidiv.pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2014.

(53) DGHO, Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, et al. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 01.2013. URL: http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2013.

(54) DKG. Patientenleitlinie; Brustkrebs II Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung [online] 2011. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/186_LL_Brustkrebs_II.pdf [Aufgerufen am 15.10.2013]. 2011.

(55) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.

(56) 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 Oct 1;24(suppl 6):vi7-vi23.

(57) Austin CD, De Maziere AM, Pisacane PI, van Dijk SM, Eigenbrot C, Sliwkowski MX, et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. Mol Biol Cell 2004 Dec;15(12):5268-82.

(58) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J.Clin.Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1124-30.

(59) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J.Clin.Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2585-92.

(60) Spector NL, Xia W, Burris H, III, Hurwitz H, Dees EC, Dowlati A, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. J.Clin.Oncol. 2005 Apr 10;23(11):2502-12.

(61) Roche. Herceptin® i.v. Fachinformation [online] 02.2014. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 27.03.2014]. 2014.

(62) MMF GmbH. Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2010 und Q2/2012. 2012.

(63) Harbeck N, Wuerstlein R. Optimal Sequencing of Anti-HER2 Therapy Throughout the Continuum of HER2-Positive Breast Cancer: Evidence and Clinical Considerations. Drugs 2013;73(15):1665-80.

(64) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2014 [online] 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast [Aufgerufen am: 09.04.2014]. 2014.

(65) Welt A, Schütte J, Seeber S. Mammakarzinom S.1173. In: Seeber S, Schütte H-J, editors. Therapiekonzepte Onkologie. 5.Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.

(66) G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs Vom 17. März 2011 [online] 03.2011. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf [Aufgerufen am 07.12.2012]. 2011.

(67) IQWiG. Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs [online] 10.2013. https://www.iqwig.de/download/V12-02_Vorbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkr....pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2013.

(68) G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Eribulin [online] 19. April 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2008/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_ZD.pdf [Aufgerufen am 15.04.2014]. 2012.

(69) G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesaus-schusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab [online] 10.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2014.

(70) Langeneckert A. Finales PEI Beratungsprotokoll September 2013. 2013.

(71) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: adjuvante Strahlentherapie Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2013_Adjuvante%20Strahlentherapie.pdf [Aufgerufen am 15.04.2014]. 2013.

(72) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie Version 2014. 1D [online] 03.2014. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_12_Neoadjuvante_(Primaere)_systemische_Therapie.pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2014.

(73) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als zweckmässige Vergleichstherapie durch den G-BA für die Therapie mit T-DM1 beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen HER2-positiven Brustkrebs nach Progression nach Taxan und Trastuzumab. Gutachten 2013. Gutachten 2013.

(74) Roche. Summary of prior treatment for LABC Patients in EMILIA (BO21977). 2013.

(75) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten

Mammakarzinom Version 2014. 1D [online] 03.2014. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2014.

(76) Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiviertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. Deutsches Arzteblatt International 2010 Feb 12;107(6):85-91.

(77) DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online] 11.2010. URL: http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Aufgerufen am 11.07.2013]. 2010.

(78) Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol.Cancer 2011 May;21(4):750-5.

(79) DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pertuzumab Vorgangsnummer 2013-04-01-D-057 IQWiG Bericht Nr. 177, veröffentlicht am 1. Juli 2013. http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/Pertuzumab%20DGHO%20Stellungnahme.pdf [Aufgerufen am 09.04.2014]. 2014.

(80) G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib Zusammenfassende Dokumentation Stand: 23. Mai 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013.

(81) EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online] 11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf 2012;[Aufgerufen am 11.07.2013]:- .

(82) NHS England. NATIONAL CANCER DRUG FUND PRIORITISATION SCORES Trastuzumab Emtansin [online] 01.2014. URL: http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/02/trastuz-emtan-jan14.pdf [Aufgerufen am 15.04.2014]. 2014.

(83) G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 6. März 2013 für die Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und Mitteilung über Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2013 May 29.

(84) Roche. Non-protocol anti-cancer treatments for patients who progressed according to investigator assessment in EMILIA (BO21977). 2013.

(85) GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten Fachinformation [online] 07.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(86) Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy

radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther.Onkol. 2008 Jul;184(7):347-53.

(87) Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002 Sep 1;20(17):3665-73.

(88) Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. Med Oncol 2008;25(1):81-7.

(89) Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer 2006 Feb 1;106(3):494-504.

(90) Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. Lung Cancer 2013 Aug;81(2):280-7.

(91) Chambers KK, McMillan SC. Measuring Bowel Elimination. In: Frank-Stromborg M, Olsen SJ, editors. Instruments for Clinical Health-Care Research. 3rd edition ed. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2004.

(92) Zachariah B, Gwede CK, James J, Ajani J, Chin LJ, Donath D, et al. Octreotide Acetate in Prevention of Chemoradiation-Induced Diarrhea in Anorectal Cancer: Randomized RTOG Trial 0315. Journal of the National Cancer Institute 2010 Apr 21;102(8):547-56.

(93) EMA. Points to consider on application with 1. metaanalyses; 2. one pivotal study [online] 05.2001. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf [Aufgerufen am 12.12.2012]. 2001.

(94) IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.1 [online] 11.2013. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 15.04.2014]. 2013.

(95) Windeler J. Externe Validität. Evid.Fortild.Qual.Gesundh.wesen 2008;102:253-60.

(96) Iomedico. Tumorregister Mammakarzinom Auswertung Dezember 2012 zu Basis Demographie. 2012.

(97) Lim JW, Gonzalez P, Wang-Letzkus MF, Ashing-Giwa KT. Understanding the cultural health belief model influencing health behaviors and health-related quality of life between Latina and Asian-American breast cancer survivors. Support.Care Cancer 2009 Sep;17(9):1137-47.

(98) Wen KY, Fang CY, Ma GX. Breast cancer experience and survivorship among Asian Americans: a systematic review. J Cancer Surviv. 2014 Mar;8(1):94-107.

(99) Baselga J, Cortès J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012 Jan 12;366(2):109-19.

(100) Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. J Clin Oncol 2002 Sep 1;20(17):3683-90.

(101) Ling WH, Lee SC. Inter-ethnic differences--how important is it in cancer treatment? Ann Acad.Med Singapore 2011 Aug;40(8):356-61.

(102) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005 Mar 2;97(5):339-46.

(103) Yamaori S, Yamazaki H, Iwano S, Kiyotani K, Matsumura K, Saito T, et al. Ethnic differences between Japanese and Caucasians in the expression levels of mRNAs for CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7: lack of co-regulation of the expression of CYP3A in Japanese livers. Xenobiotica 2005 Jan;35(1):69-83.

(104) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.

(105) ESMO. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores [online] 12.2008. URL: http://oncologypro.esmo.org/Guidelines-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales [Aufgerufen am 15.04.2014]. 2008.

(106) MMF GmbH. Ergebnisse und Informationen zur Methodik und Repräsentativität der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom" Wellen Q2/ und Q4/2013. 2013.

(107) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am.J.Clin.Oncol. 1982 Dec;5(6):649-55.

(108) IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 214; Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online] 03.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf [Aufgerufen am 15.04.2014]. 2014.

(109) TRM. Tumorstatistik: Basisstatistiken C50: Mammakarzinom (Frauen) [online] 03.2014. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C50f_G.pdf [Aufgerufen am 28.03.2014]. 2014.

(110) Janssen. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 11.2010. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.

(111) van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2010;(3):CD005006.

(112) WINAPO SQL. LAUER-Taxe zu Caelyx (20 mg/10 mL Infusionslösungskonzentrat), Caelyx (50 mg /25mL Infusionslösungskonzentrat), Myocet (Set 50 mg Trockensubstanz mit Lösungen), Endoxan (1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel), Doxorubicin Hexal (2 mg/mL), Doxorubicin HCl Omnicare (2 mg/mL), Adrimedac (20 mg 2 mg/mL Infusionslösung) Stand 01.04.2014. [Aufgerufen am 01.04.2014]. 2014.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	14.04.2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin / Kadcyla®
Stellungnahme von	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main Daniela Krapfenbauer, Dr. Stefan Heßler

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen den nicht-taxanbasierten Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Eribulin) in Deutschland. Das Anwendungsgebiet von Halaven® lautet: „Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen eine Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sein denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (1) Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Kadcyla® betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 67, Z. 22-25	<u>Anmerkung:</u> Gemäß Fachinformation lautet das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) wie folgt: „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.“ (2) Wie die Firma Roche selbst in Modul 3 auf Seite 62 feststellt sind zur Bestimmung der relevanten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet vom Trastuzumab Emtansin Angaben zur Häufigkeit des metastasierten und lokal fortgeschrittenen, inoperablen Brustkrebses erforderlich. Gemäß der Leitlinie der NCCN „Breast Cancer Version 01.2014“	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umfasst der inoperable lokal fortgeschrittene Brustkrebs die Stadien IIIB und IIIC (3). Der metastasierte Brustkrebs wird durch Stadium IV abgebildet. Dies entspricht den folgenden pTNM-Klassifizierungen: **ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS** **Stage 0** Tis N0 M0 **Stage IA** T1* N0 M0 **Stage IB** T0 N1mi M0 T1* N1mi M0 **Stage IIA** T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0 **Stage IIB** T2 N1 M0 T3 N0 M0 **Stage IIIA** T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 **Stage IIIB** T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 **Stage IIIC** Any T N3 M0 **Stage IV** Any T Any N M1 * T1 includes T1mi ** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB. Abb.: NCCN Guidelines Breast Cancer Version 01.2014 Obwohl die Definition der Patientenpopulation gemäß dem o.g. Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin u.E. eindeutig erscheint, schließt die Firma Roche mit Hinweis auf ihrer Einschätzung nach fehlende verlässliche Daten (S. 65, Z. 1-3) sowie dem	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinweis auf die Angaben des „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)“-Programmes des National Cancer Institutes, USA wonach nur bei 5,8% der Patienten in den USA mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs keine Operation durchgeführt wird, die Patienten der UICC-Stadien IIIB und IIIC in seine Berechnungen der geschätzten Zielpopulation von Trastuzumab Emtansin nicht ein. Die Eisai GmbH ist der Ansicht, dass es sowohl bei der Darstellung der Inzidenz anhand der Daten des Tumorregisters München (TRM) als auch der Daten des epidemiologischen Krebsregisters Schleswig-Holstein (KSH) möglich ist, die Inzidenzen für die Stadien IIIB und IIIC zu ermitteln. Zwar ergibt sich beim KSH die Problematik, dass bei UICC-Stadium III nicht weiter nach Stadien IIIA, IIIB und IIIC differenziert wird, dennoch sollte zur korrekten Abbildung der Patientenpopulation im relevanten Zulassungsgebiet das UICC-Stadium III komplett mit einbezogen und die hierdurch zu erwartende Überschätzung der tatsächlichen Inzidenz im Anwendungsgebiet im Abschnitt 3.2.3 diskutiert werden (4). Ebenfalls ist es bei der Darstellung der Inzidenz des inoperablen lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses mittels der Daten des TRM die bei der Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet zugrunde gelegt werden (S. 67, Z. 22-25) möglich, die Stadien IIIB und IIIC mit in die Berechnung einzubeziehen. Neben den Angaben zum Überleben von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (pT_N_M1) wie sie die Firma Roche in Tabelle 3-9 (S. 65) darstellt, führt das TRM ebenfalls Daten zu den pTNM-	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stadien pT4N0M0, pT4NXM0 und pT4N+M0, die, wie oben bereits dargestellt, den UICC-Stadien IIIB und IIIC entsprechen und somit die Patientenpopulation des inoperablen lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms abbilden (5). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Definition der Zielpopulation mit den Stadien IIIB bis IV sowie folglich die Einbeziehung der Stadien IIIB und IIIC in die Berechnung der Zielpopulation von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	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.

Referenzliste

(1) Eisai Europe Ltd. Fachinformation HALAVEN® 0,44mg/ml Injektionslösung. Stand April 2013. 2013.

(2) Roche Pharma AG. Fachinformation Kadcyla®. Stand November 2013. 2013.

(3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®. Breast Cancer. Version 1.2014. 2014.

(4) Pritzkuleit R, Holzmann M, Gerdemann U, Katalinic A. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 9 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. 2011.

(5) Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben. C50: Mammakarzinom (Frauen). [abgerufen 11.04.2014] Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	17.04.2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG hat in seine Dossierbewertung einen externen Sachverständigen und Patienten(organisationen) zu verschiedenen Themenbereichen eingebunden. Die Antworten des Sachverständigen sind nicht in der Dossierbewertung dokumentiert. Dies ist ein grundsätzliches Vorgehen des IQWiG. Im Sinne der Transparenz sollten die Antworten der medizinischen Fachexperten sowie der Patientenorganisationen im Anhang der Dossierbewertung aufgeführt werden. Nur wenn Fachexperten und/oder Patientenorganisationen der Veröffentlichung explizit widersprechen, sollte auf eine Veröffentlichung unter dem Hinweis auf den Widerspruch verzichtet werden dürfen.	
Zudem wird vom IQWiG angegeben, dass der medizinische Experte auch zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden konnte. Es wird aus dieser Darstellung nicht ersichtlich, ob und ggfs. mit welchem Ergebnis dies geschehen ist.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
Das IQWiG wägt die positiven und negativen Effekte in Teilpopulation b) gegeneinander ab. In diesem Fall kommt es zu dem Schluss, dass die negativen Effekte die Gesamteinschätzung der positiven Effekte insgesamt nicht in Frage stellt. Ohne diese Einschätzung im konkreten Fall in Frage zu stellen, fehlt es an einem geeigneten objektiven methodischen Vorgehen, positive und negative Effekte gegeneinander aufzurechnen. Die Saldierung ist somit nicht nachvollziehbar .	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 therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Gesamtüberleben) und eine bedeutsame Vermeidung relevanter Nebenwirkungen aus den vom phar-

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mazeutischen 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 therapierelevanten 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. Die-

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ser 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 Krankheitssymptomatik für die Patienten relevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 03.04.2014 >>
Stellungnahme zu	<< T-DM1 / Kadcyla >>
Stellungnahme von	<< *medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH* >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. J. Lenz, Dr. C. Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Ableitung eines Zusatznutzens nach Differenzierung der Teilpopulationen b und c (Anthrazyklin-vorbehandelt vs. Anthrazyklin-naïv) hinsichtlich der in der EMILIA Studie erhobenen PFS und OS Daten adäquat ausgewählt? Bei der Nutzenbewertung von T-DM1 (Kadcyla®) durch das IQWiG wurde für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gefunden (Teilpopulation b). Die Vergleichstherapie bestand aus einer Kombination von Capecitabin und Lapatinib. Basis dieser Bewertung waren die Ergebnsise der EMILIA Studie mit einer Gesamtpopulationsgröße von n = 991 Patientinnen (1), von denen 496 in den Capecitabin + Lapatinib-Arm und 495 in den T-DM1 Arm randomisiert wurden. In den beiden Therapiearmen lag der für diese Teilpopulation relevante Anteil Anthrazyklin-vorbehandelter Patientinnen bei jeweils 61% (Lapatinib + Capecitabin (n = 302) und T-DM1 (n = 303)). Die primären Endpunkte der EMILIA Studie waren das PFS (9,6 Monate im T-DM1 Arm vs. 6,4 Monaten im Lapatinib + Capecitabin Arm) und das OS (30,9 Monaten im T-DM1 Arm vs. 25,1 Monate im Lapatinib + Capecitabin-Arm). 384 Patientinnen (39%) der Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren nicht mit einem Anthrazyklin vorbehandelt (1). Das IQWiG weist in seiner Stellungnahme darauf hin, dass für die Teilpopulation c (Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline) ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Begründet wird diese Einschätzung mit der eingesetzten zweckmäßigen Ver-	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. Für Patientinnen der Teilpopulation c gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise nicht erbracht wurden. Für Patientinnen der Teilpopulation b liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. 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 %)

Stellungnehmer: Dr. J. Lenz, Dr. C. Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gleichstherapie, die nicht dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Standard für diese Subpopulation entspricht (Anthrazyklin: Doxorubicin / Epirubicin). Es stellt sich die Frage, ob die Ableitung eines Zusatznutzens nach Differenzierung der Teilpopulationen b und c (Anthrazyklin-vorbehandelt vs. Anthrazyklin-naïv) hinsichtlich der in der EMILIA Studie erhobenen PFS und OS Daten adäquat ausgewählt ist? Im Zusammenhang mit dem in der EMILIA Studie eingeberachten Gesamtkollektiv ist die Begründung des IQWiG bzgl. des Zusatznutzens für die Teilpopulationen b und c nur bedingt nachvollziehbar und der Argumentation kann daher nicht vollkommen entsprochen werden: Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von T-DM1 für die Teilpopulation b auf Basis der PFS und OS Daten, die in der EMILIA Studie jedoch für das Gesamtkollektiv erhoben wurden, welches aus Patientinnen besteht, die sowohl mit einem Anthrazyklin vorbehandelt als auch Anthrazyklin-naïv waren. PFS und OS Analysen, in denen die Anthrazyklin-unbehandelte Subpopulation separat betrachtet wurden, sind jedoch aus der Studie nicht erkenntlich.	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. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der zweite ko-primäre Endpunkt der Studie. Zum 1. Datenschnitt, dem Zeitpunkt der finalkonfirmatorischen 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. 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.

Stellungnehmer: Dr. J. Lenz, Dr. C. Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 therapierelevanten 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 therapierelevanten 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 Zusatz-

Stellungnehmer: Dr. J. Lenz, Dr. C. Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nutzens 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Verma et al., "Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer", New England Journal of Medicine, 367 (19): 1783-1791 (2012)

5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Juni 2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin / Kadcyla® (2014-01-01-D-084)
Stellungnahme von	*Novartis Pharma GmbH*

Präambel:

Am 01.04.2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Berichte – Nr. 214 zu Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer als Hersteller von mehreren zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung von fortgeschrittenen Brustkrebserkrankungen sowie weiteren Substanzen in der späten klinischen Entwicklung auf diesem Therapiegebiet, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen:

1) Für die Nutzenbewertung gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
2) Einstufung des Verzerrungspotentials der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als „hoch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf Seite 4 des Berichts wird zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch das IQWiG angemerkt: „*Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab. …*“. Und weiter heißt es darin: „…*Da der pU die Abweichungen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht ausreichend begründet, wurde die Dossierbewertung mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA durchgeführt.*“ In Abschnitt 3.1.1. von Modul 3A des eingereichten Dossiers führt der pharmazeutische Unternehmer (pU) über mehrere Seiten die Begründung für seine Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels schlüssig aus. Darin stellt der pU detailliert dar, dass die für die Zulassungsstudie gewählte Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet zählt. Die Auswahl wurde getroffen sowohl in Übereinstimmung mit den aktuellen nationalen und internationalen klinischen Leitlinien als auch unter Beachtung der Versorgungsrelevanz in der breiten alltäglichen praktischen Anwendung. Vorgeschlagene Änderung: Die vorliegende Nutzenbewertung ist gegenüber der von pU begründet benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen. Diese ermöglicht die Nutzenbewertung entsprechend der Vorgabe durch die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung, wonach grundsätzlich die Zulassungsstudien für die erstmalige Bewertung eines Arzneimittel mit neuem Wirkstoff nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung zugrunde zu legen sind.	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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs:

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- 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 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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulation a: Für Patientinnen mit HER2-postivem, 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen 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. Da Trastuzumab nur zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist, kann die Anwendungsvoraussetzung von Trastuzumab Emtansin, eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan, formell nicht erfüllt werden. *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:*

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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[1] (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.
Im vorliegenden Bewertungsbericht wurde vom IQWiG das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene als '*hoch'* eingestuft, sodass die zwischen den Behandlungsgruppen beobachteten Effektunterschiede lediglich abgewertet als '*Anhaltspunkt*' in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt wurden. Dies obwohl das Verzerrungspotenzial der zugrundeliegenden klinischen Studie grundsätzlich als niedrig eingestuft wurde. Diese Vorgehensweise der Herabstufung der Aussagesicherheit der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen auf einen '*Anhaltspunkt*' ist	

[1] Studie EGF100151

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit der im IQWiG Bericht angeführten Begründung aus zweierlei Sicht nicht nachvollziehbar. 1.) Auf Seite 6 des Berichts wird ausgeführt: „*Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen sowie der fehlenden Verblindung von Patient und behandelnder Person bei einer grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte … als hoch eingestuft*." Aus Tabelle 9 des Berichts ist hierzu jedoch ersichtlich, dass die mediane Behandlungs- sowie Beobachtungsdauer in der Studie in der Trastuzumab+Emtansin Gruppe jeweils länger gewesen war als in der Vergleichsgruppe. Bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen ist deshalb von einem durch die längere Beobachtungsdauer bedingten potentiell vergleichsweise häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der Trastuzumab Emtansin Gruppe auszugehen, d.h. von einer möglichen Verzerrung der Effektunterschiede zuungunsten von Trastuzumab Emtansin. Die tatsächlich in der Studie beobachteten Effekte stellen somit bereits einen konservativen Schätzer für die durch Trastuzumab Emtansin bedingte Effektunterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen dar. Die bei der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin mit dem Verweis auf unterschiedliche Beobachtungszeiten vorgenommene Herabstufung der endpunktbezogenen Ergebnissicherheit bei den unerwünschten Ereignissen ist deshalb weder nachvollziehbar noch begründet. 2.) Als weiteres Argument wird im IQWiG Bericht auf Seite 6 ausgeführt, dass die Einstufung wegen „…*der fehlenden Verblindung*	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Patient und behandelnder Person bei einer grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte …“ geschah. Auf Seite 54 des Berichts wird hierzu weiter im Detail erläutert: „*Die Begründung des pU zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ist nicht ausreichend, da das offene Studiendesign nicht berücksichtigt wurde. Auch wenn diese Endpunkte klar definiert und mit einer objektivierbaren Komponente eingestuft wurden, ist eine Beeinflussung durch eine subjektive Einschätzung der Patienten nicht auszuschließen. Selbst bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen könnte beispielsweise die Entscheidung zur Hospitalisierung aufgrund eines UEs von der Kenntnis der Behandlung beeinflusst worden sein. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet*.“ Auch diese ausführlichere Begründung des Verzerrungspotenzials durch das offene Studiendesign ist im vorliegenden Fall nicht nachvollziehbar. In mehreren bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat das IQWiG in vergleichbaren Fällen (offene Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial) keine Herabstufung der Ergebnissicherheit der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen mit Verweis auf das offene Design der zugrundeliegenden Studie(n) vorgenommen, sondern hatte das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als niedrig eingestuft belassen und die Aussagekraft der korrespondierenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens nicht auf einen ‘*Anhaltspunkt*‘ weiter herabgestuft. (Vergleiche IQWiG-Berichte Nutzenbewertungsverfahren zu Carbazitaxel, Vemurafenib und Axitinib [1-3]).	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorgeschlagene Änderung: Einstufung des Verzerrungspotentials der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als ‚*niedrig*' und Berücksichtigung der Ergebnisse auf Endpunktebene mit hoher Aussagekraft bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren. Verfahrensübergreifend konsistente Vorgehensweise bei Begründung und Einstufung des Verzerrungspotenzials und der daraus ableitbaren Aussagekraft für die Zusatznutzenbewertung auf Endpunktebene in den Einzelverfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte - Nr. 114: Carbazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 Stand 12.01.2012. ISSN: 1864-2500.
[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte - Nr. 133: Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 Stand 13.06.2012. ISSN: 1864-2500.
[3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte - Nr. 149 Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 Stand 21.12.2012. ISSN: 1864-2500.

5.6 Stellungnahme der mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V.

Datum	17.04.2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin/Kadcyla
Stellungnahme von	mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: Ursula Goldmann-Posch, 1.Vorsitzende mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V. Augsburg, Medizinjournalistin und Buchautorin (*http://de.wikipedia.org/wiki/Ursula_Goldmann-Posch*) im Namen der Brustkrebs-Initiative *mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V.* (**Profil:** rund 1700 Patientinnen und 230 Wissenschaftler/Ärzte/Forscher/Apotheker als Mitglieder; www.mamazone.de / Weitere Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. med. Bettina Borisch, Genf, Dr. med. Petra Stieber, München, Dipl. Psych. Gertrud Rust, Singen, Sieglinde Schärtl, Neustadt/Waldnaab / KEINE Patientenvertretung nach § 140f SGB V).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung des IQWIG vom 28.03.2014 bezüglich des Zusatznutzens des Wirkstoffes Trastuzumab Emtansin entspricht unserer Auffassung nach nicht dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Forschung und ärztlichen Praxis.	Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.
Die Nutzenbewertung des IQWIG vom 28.03.2014 bezüglich des Zusatznutzens des Wirkstoffes Trastuzumab Emtansin entspricht aus der Sicht von mamazone e.V. nicht den Bedürfnissen von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs nach maximaler Lebensqualität und „Überlebensqualität“.	Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.
Die Nutzenbewertung des IQWIG vom 28.03.2014 bezüglich des Zusatznutzens des Wirkstoffes Trastuzumab Emtansin verweist bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs (mBC) als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) auf ein nebenwirkungsbehaftetes „onkologisches Auslaufmodell“ in der Behandlung von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs – die *Anthrazykline*. Diese spiegeln weder die reale medizinische Behandlungswirklichkeit wider, noch sind sie eine angemessene Alternative zu Trastuzumab Emtansin.	Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten Ihrer Nutzenbewertung zu Trastuzumab Emtansin/Kadcyla

Stellungnehmerin: Ursula Goldmann-Posch, 1.Vorsitzende mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V. Augsburg, Medizinjournalistin und Buchautorin (*http://de.wikipedia.org/wiki/Ursula_Goldmann-Posch*) im Namen der Brustkrebs-Initiative *mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V.* (**Profil:** rund 1700 Patientinnen und 230 Wissenschaftler/Ärzte/Apotheker als Mitglieder; www.mamazone.de / Weitere Vorstandsmitglieder: Prof. Dr. med. Bettina Borisch, Genf, Dr. med. Petra Stieber, München, Dipl. Psych. Gertrud Rust, Singen, Sieglinde Schärtl, Neustadt/Waldnaab / KEINE Patientenvertretung nach § 140f SGB V).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **I. Zum Punkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) - Anthrazykline:** **A)** Das IQWIG schlägt als Vergleichstherapie für Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurden, eine Einzelbehandlung (*Monotherapie*) mit konventionellen Anthrazyklinen (Epirubicin/Doxorubicin) vor. Hierzu möchte mamazone e.V. wie folgt Stellung nehmen: **A.1. HER2 Therapie:** Patientinnen mit einem HER2-positiven Brustkrebs sollten grundsätzlich – egal, in welcher Phase ihrer Behandlung sie sich befinden - eine Anti-HER2 gerichtete Medikation erhalten. Eine nicht Anti-HER2 gerichtete Therapie entspricht:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A.1.1.) nicht dem aktuellen medizinischen Wissensstand (**1.** *AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2014.1D. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom.* www.ago-online.de. und **2.** *Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL)* **A.1.2**.) nicht der medizinischen Behandlungswirklichkeit *(***3.** *AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2014.1D. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Loko-regionäres Rezidiv. www.ago-online.de*) **A.1.3**.) nicht dem, was wir als größte und interdisziplinär arbeitende Brustkrebs-Initiative täglich in Gesprächen mit Ärzten und Patientinnen erfahren. **A.2. Anthrazykline:** Die Bedeutung der Anthrazykline, vor allem in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung von Brustkrebs, hat nach wie vor Gültigkeit, befindet sich jedoch zunehmend im Wandel (**4.** *Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344(11): 783-792*). Deshalb müssen dazu unsererseits und aus der verfügbaren Litera-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tur folgende Einschränkungen gemacht werden: **A.2.1)** Für die Behandlung mit Anthrazyklinen existieren - neben den zahlreichen medizinischen Gegenanzeigen - auch andere Gründe, warum die Patientin oder der behandelnde Arzt auf eine Gabe von Anthrazyklinen verzichten möchten. Dies kann beispielsweise die Furcht vor Haarverlust, vor einer Herzschädigung, vor Übelkeit, vor Infektionen und insbesondere vor einem vermehrten Auftreten von weiteren *(sogenannten sekundären*) Krebserkrankungen sein, die leider nicht selten noch viele Jahre später auftreten können. *(**5.** Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. BMC Cancer. 2011 Jun 21;11:260. doi: 10.1186/1471-2407-11-260.* und **6.** *Bernard-Marty C, Mano M, Paesmans M et al. Second malignancies following adjuvant chemotherapy: 6-year results from a Belgian randomized study comparing cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with an anthracycline-based regimen in adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients. Ann Oncol 2003;14:693–698.* und **7.** *Arriagada R. Editorial. Anthracyclines: is more, better and/or more dangerous? Annals of Oncology 14: 663–665, 2003 DOI: 10.1093/annonc/mdg220. 2003 European Society for Medical* Oncology). Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wie auch des erhöhten Risikos für solche Zweit-Krebserkrankungen (*Zweitmalignome*) wird weltweit immer mehr versucht, die Patientinnen möglichst ohne den Einsatz von Anthrazyklinen zu behandeln. Ein Beispiel hierfür ist der zunehmende	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einsatz in den USA von anthrazyklinfreien Behandlungs-„Fahrplänen“ (zum Beispiel *TCH*) in der vorbeugenden, adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs, etwa auf der Basis der BCIRG-006 Studie (**8.** *Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283)* Aber auch bei anderen Krebsarten ist diese Entwicklung zunehmend zu beobachten *(Weichteilsarkome, v.a. M. Hodgkin).* **A.2.2)** Der Einsatz der Anthrazykline ist laut Fachinformation (**9.** *Fachinformation Herceptin® i. v., Februar 2014*) gebunden an eine 27-wöchige Pause zwischen dem Ende einer Trastuzumab-Behandlung und dem Beginn einer Anthrazyklin-Behandlung. Dies ist im Behandlungsalltag nicht machbar, würde es doch bedeuten, eine Frau mit einem fortschreitenden Brustkrebs für etwa ein halbes Jahr nach ihrem Krankheitsrückfall unter einer HER2-Therapie unbehandelt zu lassen. **A.2.3)** Die Wirkung der Anthrazykline bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Brustkrebs hängt in nicht unwesentlichem Ausmaß von der Überexpression des TOP*2A*-Gens (*Topoisomerase 2 alpha*) ab. Ohne die Kenntnis über den TOP*2A*-Status kann das Ansprechen auf eine Anthrazyklin-Therapie nicht korrekt vorhergesagt werden. Unserer Ansicht nach kann einer Patientin mit einem metastasierten, HER2-positiven Brustkrebs nicht zugemutet werden, eine unspezifische Chemotherapie mit Anthrazyklinen zu „erleiden“, ohne dass ein Ansprechen auf eine solche nebenwirkungsreiche Behandlung tatsächlich gewährleistet ist. (**10.** *O'Malley FP, Chia S,*	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tu D et al. Topoisomerase II alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA.5 adjuvant trial. Breast Cancer Res Treat (2011) 128:401–409. und **11.** *Press MF, Sauter G, Buyse M, et al. Alteration of topoisomerase II-α gene in human breast cancer: Association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29:859-867.* und **12.** *Editorial: Slamon D. and Press M., Alterations in the TOP2A and HER2 Genes: Association with Adjuvant Anthracycline Sensitivity in Human Breast Cancers, J Natl Cancer Inst 2009, 101: 615-618. DOI: 10.1093/jnci/djp092* und **13**. *Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2011;12:1134 –1142. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70231-5.)* **A.2.4)** Wenn daran gedacht ist, Anthrazykline überhaupt in der metastasierten Situation einzusetzen, sollten aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils zumindest die moderneren Zubereitungsformen von Anthrazyklinen, wie etwa *Caelyx* oder *Myocet* zur Anwendung kommen (**14.** *Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients (Review). 2010, Issue 5, The Cochrane Collaboration. Reprint by JohnWiley & Sons, Ltd., 2014. http://www.thecochranelibrary.com).* **Vorgeschlagene Änderung:** die Behandlung mit Anthrazyklinen beim HER2-positiven Brustkrebs ist nicht mehr zeitgemäß und wird	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Thera-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unserer Erfahrung nach in dieser Form auch nicht mehr praktiziert. Eine Aufteilung in verschiedene Patientinnen-Gruppen nach dem Vorhandensein einer Anthrazyklin-Vortherapie oder nicht macht deshalb unseres Erachtens therapeutisch keinen Sinn. Als zugelassene Behandlungsoption kommt daher durchaus die Kombination von Capecitabin und Lapatinib in Frage, sowohl für die Patientinnen in der EMILIA-Studie, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurden, wie auch für diejenigen Patientinnen in der EMILIA-Studie, die bisher keine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten haben. Als Grundlage für die Nutzenbewertung schlagen wir daher die Betrachtung des Gesamtkollektivs vor, anstatt das Heranziehen theoretisch konstruierter Patientinnen-Untergruppen.	pie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben ist: 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 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 b:* Für Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab behandelt wurden, ist auf Grundlage vorhandener Evidenz Lapati-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nib 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 Patienten-kollektiv konnte in einer Phase-III-Studie[1] (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.

[1] Studie EGF100151

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **II. Zum Punkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs** **B)** Das IQWIG schlägt als Vergleichstherapie für Patientinnen mit einem HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, inoperablen Brustkrebs (Teilpopulation a) eine Strahlentherapie vor. Hierzu möchte mamazone e.V. wie folgt Stellung nehmen: **B.1)** Unserer Ansicht nach entspricht auch dieser Vorschlag weder dem aktuellen Wissensstand noch dem Behandlungsalltag in Deutschland. Aus unserer Erfahrung im täglichen Umgang mit vielen Patientinnen haben die Frauen in dieser Behandlungsphase zumeist schon eine Strahlentherapie erhalten. Eine erneute Strahlentherapie verbietet sich schon alleine aufgrund der zu erwartenden Gewebeschädigungen und der Gefahr des Auftretens eines Zweitkrebses. Diese Patentinnen werden daher im Versorgungsalltag zum allergrößten Teil wie Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs behandelt. Dies beinhaltet bei der HER2-positiven Patientin verständlicherweise (*siehe Punkt* **A.1**) die kontinuierliche, gegen HER2 gerichtete Behandlung. (**15.** *Von Minckwitz G, Schwedler K,*	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: Overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011;47:2273-2281. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.021. und **16.** *Cardoso F, et al., 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1), The Breast - June 2012 (Vol. 21, Issue 3, Pages 242-252, DOI: 10.1016/j.breast.2012.03.003)* **Vorgeschlagene Änderung:** Diese Patientinnen sind aufgrund der bereits erfolgten Vortherapien zu behandeln wie Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs, benötigen also eine *systemische* Anti-HER2-Therapie. Auch für diese Patientinnen-Gruppe sehen wir daher Capecitabin und Lapatinib als 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-postivem, 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) Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien für die vorliegende Indikation sowie den

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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-postivem, 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen 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. Da Trastuzumab nur zur Behandlung des metastasierten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mammakarzinoms zugelassen ist, kann die Anwendungsvoraussetzung von Trastuzumab Emtansin, eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan, formell nicht erfüllt werden.

Literaturverzeichnis

1. **AGO_2014D_20:**

   AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2014.1D. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. www.ago-online.de.

2. **DKG_2012:**

   Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL)

3. **AGO_2014D_18:**

   AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2014.1D. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Loko-regionäres Rezidiv. www.ago-online.de)

4. **SLAMON_2001:**

   Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344(11): 783-792

5. **KAPLAN_2011:**

   Kaplan et al.: Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. BMC Cancer 2011 11:260 doi:10.1186/1471-2407-11-260

6. **BERNARD-MARTHY_2003:**

   Bernard-Marty C, Mano M, Paesmans M et al. Second malignancies following adjuvant chemotherapy: 6-year results from a Belgian randomized study comparing cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with an anthracycline-based regimen in adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients. Ann Oncol 2003;14:693–698.

7. **ARRIGADA_2003:**

   Arriagada R. Editorial. Anthracyclines: is more, better and/or more dangerous? Annals of Oncology 14: 663–665, 2003 DOI: 10.1093/annonc/mdg220. 2003 European Society for Medical Oncology

8. **SLAMON_2011:**

   Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283)

9. **ROCHE_2014:**

   ROCHE Pharma Fachinformation Herceptin® i. v.

10. **O´MALLEY_2011:**

    O'Malley FP, Chia S, Tu D et al. Topoisomerase II alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA.5 adjuvant trial. Breast Cancer Res Treat (2011) 128:401–409.

11. **PRESS_2011:**

Press MF, Sauter G, Buyse M, et al. Alteration of topoisomerase II-α gene in human breast cancer: Association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29:859-867.

12. SLAMON_2009:

Editorials: Slamon D. and Press M., Alterations in the TOP2A and HER2 Genes: Association with Adjuvant Anthracycline Sensitivity in Human Breast Cancers, J Natl Cancer Inst 2009, 101: 615-618. DOI: 10.1093/jnci/djp092

13. DI LEO_2008:

Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2011;12:1134 – 1142. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70231-5.)

14. VAN DALEN_2010:

Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art. No.: CD005006. DOI: 10.1002/14651858.CD005006.pub4. Reprint by JohnWiley & Sons, Ltd., 2014. http://www.thecochranelibrary.com).

15. VON MINCKWITZ_2011:

Von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: Overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011;47:2273-2281. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.021.

16. CARDOSO_2012:

Cardoso F, et al., 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1), The Breast - June 2012 (Vol. 21, Issue 3, Pages 242-252, DOI: 10.1016/j.breast.2012.03.003)

5.7 Stellungnahme des Brustkrebs Deutschland e.V.

Datum	<< 20. April 2014>>
Stellungnahme zu	<< Stellungnahme - Trastuzumab Emtansin - 2014-01-01-D-084)>>
Stellungnahme von	<< Brustkrebs Deutschland e.V.>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Brustkrebs Deutschland e.V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Patientinnen, die in der 2nd line keine Anthrazyklinvorbehandlung hatten, wurde die "ZVT wegen des fehlenden Anthtrazyklins in der Vergleichsstudie[1] als Anthrazyklin festgelegt. Das ist aus unserer Sicht nicht möglich, da diese Patientinnen ohne Anti-Her2-Behandlung in dieser Zeit bleiben würden[2],[3]. Wenn diese Patientinenn vorher Herceptin bis zum Progress erhalten haben, dürften Sie laut Fachinformation[4] erst nach 27 Wochen ein Anthrazyklin erhalten. Anthrazyklin + Herceptin führte in der Zulassungsstudie von Slamon (2001)[5] bei 27 % der Studienpatientinnen zu kardialen Problemen.	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 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 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 b:* Für Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die in Vortherapien mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab behandelt

Stellungnehmer: *Brustkrebs Deutschland e.V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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[1] (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.
Es wurde nur die Time to Sympton Progression bewertet. Es gab aber in der Studie eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome. Diese sollte auch mit bewertet werden, da gerade in der metastasierten Situation, hier 2nd line) QoL ein sehr wichtiger Punkt ist. Die Patientinnen möchten, wenn möglich, weiterhin berufstätig sein bzw. alltäglich Arbeiten noch selbstständig ausführen.	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).

[1] Studie EGF100151

Stellungnehmer: *Brustkrebs Deutschland e.V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Brustkrebs Deutschland e.V.*

Seite 27 Zeile 20		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Geyer et al. N Engl J Med 2006; 355:2733-2743
   Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer
2. S3-Leitlinie
3. AGO-Leitlinie
4. Fachinfo Herceptin
5). Slamon et al. N Engl J Med 2001; 344:783-792
   Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2

5.8 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.

Datum	14. April 2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin
Stellungnahme von	*Kommission Mamma* *der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.* vertreten durch Frau Prof. Dr. Ulrike Nitz Evangelisches Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach GmbH Ludwig-Weber-Str. 15 41061 Mönchengladbach Tel. 02161-981-2330 nitz@bethesda-mg.de Herrn Prof. Dr. Michael P. Lux Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen Universitätsstrasse 21-23 91054 Erlangen Tel. 09131-85-33553 michael.lux@uk-erlangen.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kommission Mamma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sehr geehrte Damen und Herren, die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) hat die Nutzenbewertung Trastuzumab Emtasin gemäß § 35a SGB V vom 28.03.2014 mit Interesse aufgenommen und betrachtet. Als selbständige Gemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) befasst sich die AGO mit allen klinischen, wissenschaftlichen und organisatorischen Anliegen auf dem Gebiet der gynäkologischen Onkologie einschließlich des Mammakarzinoms. Eine Kernaufgabe ist die Weiterentwicklung der gynäkologischen Onkologie sowie die Förderung der Entwicklung von Standards und Leitlinien. Im Rahmen dessen gibt die Kommission Mamma der AGO e.V. jährlich die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs heraus. Da die vorliegende Nutzenbewertung den Empfehlungen in Teilen widerspricht, möchten wir hiermit Stellung nehmen und bitten um Berücksichtigung bei der Bewertung des IQWiG-Berichtes zur Nutzenbewertung Trastuzumab Emtasin gemäß § 35a SGB V (Bericht Nr. 214). Ausdrücklich bestätigen möchten wir die Bewertung „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“ von Trastuzumab Emtasin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin, welches generell unseren Empfehlungen entspricht. Dennoch fallen einige Punkte auf, zu denen wir im Folgenden Stellung beziehen möchten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, Zeile 8 und folgende	Anmerkung: Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde die Gesamtpopulation der EMILIA-Studie in vier Teilpopulationen unterteilt und nachfolgend getrennt betrachtet. Teilpopulation „a“ bezieht sich auf Patientinnen mit einem HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, inoperablen Mammakarzinom. Im Detail heißt es in der vorliegenden Nutzenbewertung „Zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit einer Strahlentherapie im Dossier vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Strahlentherapie nicht belegt.“ Der Aussage eines fehlenden Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten möchten wir hiermit widersprechen. Insbesondere ist nach unserer Auffassung Strahlentherapie keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapiesituation der Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen HER2-positiven Mammakarzinom nach Progress nach Taxan- und Trastuzumab-Vortherapie.	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Generell müssen an dieser Stelle zwei Situationen unterschieden werden. Das lokal fortgeschrittene, inoperable Mammakarzinom kann als Rezidivsituation auftreten (d.h. nach primär erfolgreich behandeltem Mammakarzinom im Rahmen eines Rückfalls) oder im Rahmen der primären Diagnose, d.h. bisher unbehandelt). In Bezug auf die **Rezidivsituation** sind unterschiedliche Aspekte zu berücksichtigen, welche sich auf die primäre Behandlung beziehen. Im Rahmen der Ersterkrankung sind beim operativen Vorgehen zwei Möglichkeiten gegeben. Ca. 70-90% aller Patientinnen mit einem Mammakarzinom erhalten eine brusterhaltende Therapie [1]. Hier ist der Standard, dass alle Patientinnen mit einer brusterhaltenden Therapie nachbestrahlt werden. Die übrigen Patientinnen erhalten eine Mastektomie. In diesem Fall erfolgt eine Bestrahlung der Brustwand bzw. der Lymphabflusswege bei Befall von mehr als drei Lymphknoten entsprechend den Empfehlungen der AGO [2] als auch der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [3]. Bei Befall von einem bis drei Lymphknoten und durchgeführter Mastektomie hat die Strahlentherapie der Brustwand entsprechend der aktuellen Metaanalyse der EBCTCG [4] einen Vorteil für die Patientinnen. Für 1.314 untersuchte Frauen mit einer Mastektomie und Axilladissektion und 1-3 positiven Lymphknoten führte die Radiotherapie zur signifikanten Senkung der lokoregionären Rezidive (2p<0,00001),	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der gesamten Ereignisse (RR 0,68, 95% CI 0,57-0,82, 2p=0,00006) und der Brustkrebs-assoziierten Mortalität (RR 0,80, 95% CI 0,67-0,95, 2p=0,01). Gleichzeitig ist der Nodalstatus weiterhin der wichtigste Prädiktor für ein Lokalrezidiv [5], so dass unter Berücksichtigung der genannten Daten und des leitliniengerechten klinischen Vorgehens die meisten Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom in der Rezidivsituation bereits vorbestrahlt sind. Aufgrund der kumulativen Strahlendosis und den damit verbundenen Nebenwirkungen einer erneuten Strahlentherapie (z.B. Kardiotoxizität, Hauttoxizität, Lungenbelastung, etc.) entfällt damit die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Es stellt sich die Frage, was an dieser Stelle die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre. Da es sich beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom aus onkologischer Sicht um eine Systemerkrankung handelt, ist in diesem Fall die Systemtherapie indiziert. Diese Behandungsmaxime wurde erst kürzlich eindeutig im Rahmen der 2. International Advanced Breast Cancer Conference (ABC2) bestätigt. Nach dem Konsens internationaler Expertinnen und Experten sollen Patientinnen, für die keine radikale lokale Therapieoption mehr besteht, eine palliative systemische Therapie erhalten, die den Grundsätzen der Therapie der metastasierten Erkrankung entspricht. Deutsche Expertinnen und Experten teilen diesen Behandlungsgrundsatz [6]. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren empfiehlt die Kommission	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mamma der AGO e.V. die HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad auf Basis eines Evidenzgrades Oxfort LoE 1b/ GR A [2]. Dieses wäre zunächst die Kombination von Trastuzumab mit einer Chemotherapie. Bei Versagen dieser (Progress) wäre im Folgenden eine weitere HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie erforderlich. Zur Auswahl stehen Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab Emtansin. Diese drei Optionen wären somit aus unserer Sicht die zweckmäßigen Therapien und sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Im Falle der **Primärerkrankung als lokal fortgeschrittenes, inoperables Mammakarzinom**, d.h. bisher nicht vortherapiert, wäre auch mit dem höchsten Empfehlungsgrad die primäre Systemtherapie indiziert (Oxford LoE 1c/GR A/ Empfehlungsgrad ++) [2]. Bei HER2-positiven Tumoren ist die Systemtherapie mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert (Oxford LoE 2b/GR B/ Empfehlungsgrad ++) [2]. Ziel ist die Erreichung der operablen Situation. Die primäre Therapie dieser Patientinnen folgt somit grundsätzlich einem multimodalen Therapieansatz. Bei sekundärer Operabilität erfolgen dann in der Regel die Mastektomie und eine anschließende Strahlentherapie. Auch bei einem Versagen der primären systemischen Therapie wird umgehend eine Strahlentherapie durchgeführt. Somit sind auch die Patientinnen im Anwendungsgebiet von	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trastuzumab Emtansin, bei denen das lokal fortgeschrittene, inoperable Mammakarzinom als Primärerkrankung auftrat, alle vorbestrahlt. In dieser Situation wäre die erneute Systemtherapie mit einer HER2 zielgerichteten Substanz und einer Chemotherapie indiziert. Zur Auswahl stehen auch hier Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab Emtansin. Somit wäre auch in diesem Falle die Strahlentherapie allenfalls ein Bestandteil im Gesamtkonzept, jedoch nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie. Vorgeschlagene Änderung: Festlegung der HER2-zielgerichteten Systemtherapie mit Lapatinib und Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation „a“.	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-postivem, 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 Zu-

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen) 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-postivem, 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen Entscheidungen des behandelnden Arztes. Grundsätzlich kommen in diesem Zusammenhang viele im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe als zweckmäßige Behandlungsoptionen in Frage. Eine

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. Da Trastuzumab nur zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist, kann die Anwendungsvoraussetzung von Trastuzumab Emtansin, eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan, formell nicht erfüllt werden.
Seite 8, Zeile 2, Seite 9 Tabelle 3	Anmerkung: Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde die Gesamtpopulation der EMILIA-Studie in vier Teilpopulationen unterteilt und nachfolgend getrennt betrachtet. Es wurde die Teilpopulation „b“ gebildet. Diese wurde durch Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen, Trastuzumab und Anthrazyklinen definiert. In dieser Teilpopulation sieht das IQWiG einen „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“ von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin. Die Kommission Mamma der AGO e.V. schließt sich dieser Bewertung insofern an, als sie den Zusatznutzen“ von Trastuzumab	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin auch als erheblich einstuft. Sie sieht diesen Zusatznutzen jedoch für die gesamte Studienpopulation, die in der EMILIA-Studie behandelt wurde. Zunächst ist anzumerken, dass die statistischen Aussagen für die koprimären Endpunkte der EMILIA-Studie für die Gesamtpopulation der Studie prädefiniert und gepowert waren [7]. Die Beurteilung des Effekts von Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie muss daher auch auf Basis der Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation erfolgen. Die Teilpopulationen a-d wurden post-hoc festgelegt. Die Vergleiche von Kontrolltherapie und Therapie mit Trastuzumab Emtansin in den post-hoc gebildeten Teilpopulationen waren folglich nicht mit erwarteter statistischer Power und entsprechenden Signifikanzniveaus prädefiniert und stellen explorative Analysen dar. Aufgrund der Größe der EMILIA-Studie und der gezeigten Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit hält die Kommission Mamma der AGO e.V. den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für belegt. Ergebnisse zweier Phase-II-Studien, in denen Patientinnen mit HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden, welche nach vorheriger Anti-HER2-	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gerichteter Therapie progredient waren, können zusätzlich zu den Ergebnissen der EMILIA-Studie als unterstützende Daten für die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin gewertet werden [8, 9]. Die Kommission Mamma der AGO e.V. hat daher eine klare Empfehlung für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin als Zweitlinientherapie und Further-Line-Therapie bei HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab ausgesprochen (Oxford LoE 1b/GR A/ Empfehlungsgrad ++) [2]. Vorgeschlagene Änderung: Für eine Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin sollte das Gesamtkollektiv der EMILIA-Studie betrachtet und festgestellt werden, dass der Zusatznutzen in der Gesamtschau als belegt gelten kann	Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie EMILIA. 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. 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

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 therapierelevanten 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

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mit etablierten Therapieoptionen ab Diagnosestellung erzielt wird. Eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten 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 Krankheitssymptomatik für die Patienten relevant.

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Zeile 1 und folgende	Anmerkung: Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde die Gesamtpopulation der EMILIA-Studie in vier Teilpopulationen unterteilt und nachfolgend getrennt betrachtet. Es wurde die Teilpopulation „c“ gebildet. Diese wurde durch Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline definiert. Des Weiteren heißt es im IQWiG-Bericht, dass für diese Teilpopulation keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin [Doxorubicin, Epirubicin]) vorlagen. Die Schlussfolgerung des IQWiG ist, dass somit ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) nicht belegt ist. Dieses sollte aus Sicht der Kommission Mamma der AGO e.V. differenzierter betrachtet werden. Der Schluss, dass der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zum Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) nicht belegt ist, ist richtig. **Allerdings muss hinterfragt werden, ob ein Anthrazyklin tatsächlich die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Kollektiv darstellen kann.**	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zunächst ist anzumerken, dass die statistischen Aussagen für die koprimären Endpunkte der EMILIA-Studie für die Gesamtpopulation der Studie prädefiniert und gepowert waren [7]. Die Beurteilung des Effekts von Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie muss daher auch auf Basis der Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation erfolgen. Die Teilpopulationen a-c wurden post-hoc festgelegt. Die Vergleiche von Kontrolltherapie und Therapie mit Trastuzumab Emtansin in den post-hoc gebildeten Teilpopulationen waren folglich nicht mit erwarteter statistischer Power und entsprechenden Signifikanzniveaus prädefiniert und stellen explorative Analysen dar. Im Gesamtkollektiv der EMILIA-Studie hatten 39% kein Anthrazyklin in der Vortherapie erhalten [7]. Dieses begründet sich dadurch, dass in der klinischen Realität zunehmend mehr Patientinnen mit einem Her2neu-positiven Mammakarzinom in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation kein Anthrazyklin erhalten. Dies basiert u.a. auf den Daten der BCIRG-006-Studie [10]. Im Rahmen dieser Studie erhielten 3.222 Frauen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom das Anthrazyklin Doxorubicin mit Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (AC-T), diese Kombination mit Trastuzumab (AC-T plus Trastuzumab) oder Docetaxel und Carboplatin mit Trastuzumab (TCH). Nach einem medianen Follow-up von 65 Monaten zeigte sich ein krankheitsfreies Überleben nach 5	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jahren von 75% für AC-T, 84% für AC-T plus Trastuzumab und 81% für die anthrazyklinfreie Therapie TCH. Das Gesamtüberleben lag bei 87%, 92% und 91%. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Trastuzumab-haltigen Therapien beobachtet werden. Die Raten an Herzinsuffizienzen und –dysfunktionen waren jedoch im AC-T plus Trastuzumab Arm signifikant höher als im TCH Arm (p<0,001). Somit fällt die Risiko-Benefit-Ratio zugunsten der anthrazyklinfreien Therapie TCH aus. Auch für die metastasierte Situation liegen zahlreiche Publikationen zur anthrazyklinfreien Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab vor, z.B. Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel oder Trastuzumab in Kombination mit Carboplatin und Docetaxel, welche eine gute Risko-Benefit-Ratio der anthrazyklinfreien Regime dokumentieren [11]. Somit nimmt der Anteil an Anthrazyklinen in der adjuvanten und metastasierten Therapie der Patientin mit einem HER2-positiven Mammakarzinom ab und verliert zunehmend an Stellenwert. Die Frage ist folgend, ob bei diesen Patienten mit einem HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom ohne Anthrazyklinvorbehandlung ein Anthrazyklin in der second-line Situation nach Trastuzumabversagen eingesetzt werden sollte und die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Trastuzumab Emtansin darstellt. Dagegen sprechen mehrere Argumente:	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom profitieren in jedem Krankheitsstadium von einer Anti-HER2-gerichteten Therapie. Entsprechend der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sollte „bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten.“ (Aussage Met-19; LoE 2b) [3]. Dieses entspricht auch den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V [2]. Somit wäre eine anthrazyklinhaltige Monotherapie keine leitlinienkonforme Therapie. Patientinnen könnten des Weiteren in dieser Situation Klagen erwägen, wenn sie nicht entsprechend der Leitlinie therapiert werden. Folgend würde die anthrazyklinhaltige Monotherapie kaum Einzug in die tägliche Behandlungspraxis halten, in der sie aktuell beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom auch nach Versagen einer Trastuzumab-Vortherapie keinen besonderen Stellenwert hat. 2. Die breiten und sehr alten Zulassungen für Anthrazykline zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs basieren auf Studien mit gemischten Patientinnenkollektiven. Diese wurden in einer Zeit durchgeführt, in der nicht zwischen HER2-negativem und HER2-positivem Mammakarzinom unterschieden wurde. Für die Monotherapie mit einem Anthrazyklin in der second-line Situation nach Versagen von Trastuzumab stehen keine Daten bzw. publizierte Arbeiten zur Verfügung. Somit ist keine Evidenz vorhan-	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den. **Ohne Evidenz kann hier die Anthrazklinmonotherapie aus unserer Sicht keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.** Prinzipiell wäre eine Studie zum Vergleich von Trastuzumab Emtasin im Vergleich zu einer Anthrazyklinmonotherapie wissenschaftlich interessant, jedoch ethisch bedenklich und könnte nicht entsprechend rekrutieren. Ärztinnen und Ärzte als auch Patientinnen würden eine Studienteilnahme verweigern, so dass für diese Fragestellung auch in Zukunft keine Evidenz gewonnen werden kann. In der first-line Situation sind vergleichende Daten zur Therapie mit Anthrazyklinen und HER2-zielgerichter Therapie vorhanden. In einer Studie hat sich die kombinierte Therapie mit Anthrazyklinen und Trastuzumab gegenüber der alleinigen Therapie mit Anthrazyklinen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens als signifikant wirksamer erwiesen. Dies galt auch für Patientinnen, die zuvor kein Anthrazyklin erhalten hatten [12]. Allerdings ist die Kombination von Trastuzumab und Anthrazyklinen aufgrund überlappender Kardiotoxizität nicht indiziert. 3. Bei den Patientinnen im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin handelt es sich um Trastuzumab-resistente und somit Trastuzumab-vortherapierte Patientinnen. Entsprechend der Fachinformation zu Herceptin® beträgt die Halbwertszeit von Trastuzumab etwa 28 – 38 Tage [13]. Des Weiteren heißt es, „Trastuzumab kann sich nach Absetzen der Behandlung noch bis	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu 27 Wochen im Kreislauf befinden. Patienten, die nach Absetzen von Herceptin Anthrazykline erhalten, sind wahrscheinlich einem erhöhten Risiko für kardiale Dysfunktion ausgesetzt. Wenn möglich sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden.“ Somit wird explizit in der Fachinformation vom Einsatz eines Anthrazyklins nach Trastuzumab abgeraten. Eine Wartezeit von 27 Wochen (6,75 Monate!) wäre im Falle eines Progresses unter Trastuzumab in der metastasierten Situation nicht denkbar. Die Option des Anthrazyklins entfällt dementsprechend für dieses Kollektiv komplett. Vorgeschlagene Änderung: Auf Basis dieser Datenlage und therapeutischen Aspekte kann eine anthrazyklinhaltige Monotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert werden. Die Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht auf Basis der Datenlage und der umfangreichen Erfahrung mit Patientinnen nach Progression nach einer Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie unabhängig von einer Vortherapie mit Anthrazyklin Lapatinib und Capecitabin. Dementsprechend ist die Bildung der vorliegenden Teilpopulationen für die Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nicht sinnvoll – eine Nutzenbewertung für die Gesamtpopulation der EMILIA-Studie ist zu empfehlen.	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 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:

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe 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 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 Kontrain-

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dikationen 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 Patienten-kollektiv konnte in einer Phase-III-Studie[1] (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.
Seite 7, Zeile 9 und folgende	Anmerkung: Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde die Gesamtpopulation der EMILIA-Studie in vier Teilpopulationen unterteilt und nachfolgend getrennt betrachtet. Als Teilpopulation „d“ wurden Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxa-	

[1] Studie EGF100151

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthrazyklinen nicht infrage kommt, definiert. Da entsprechend des IQWiG-Berichtes für dieses Kollektiv keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Therapie) vorlagen, wurde ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Therapie) als nicht belegt bewertet. Auf die generelle Sinnhaftigkeit einer Monotherapie mit einem Anthrazyklin wurde bereits oben eingegangen. Für das durch das IQWiG definierte Kollektiv der Teilpopulation „d“ ist ein Anthrazyklin kontraindiziert (z.B. bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz). Es wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgend nicht Lapatinib und Capecitabin, sondern die patientenindividuell bestimmte Therapie festgelegt. Aus Sicht der Kommission Mamma der AGO e.V. sollte diese jedoch näher betrachtet und definiert werden. Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom profitieren auch nach Progression nach Trastuzumab von einer Anti-HER2-gerichteten Therapie. Entsprechend der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sollte „bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten.“ [3]. Dieses gilt auch für Patientinnen, bei denen eine anthrazyklinhaltige Therapie kontraindiziert ist.	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit stellt sich die Frage, welche Therapie einerseits kein Anthrazyklin enthält, andererseits eine Anti-HER2-gerichtete Therapie beinhaltet. Die Monotherapie mit Trastuzumab ist zur Behandlung von Patientinnen zugelassen, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Vortherapien dieser Patientinnen umfassten jedoch keine Anti-HER2-Therapien [13, 14]. In der klinischen Praxis würden Patientinnen, die nach einer Therapie mit Trastuzumab progredient sind, keine Trastuzumab-Monotherapie erhalten, sondern mit einer Kombination aus Anti-HER2-gerichteter Therapie und Chemotherapie behandelt werden. Dies entspricht den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V., die nach Trastuzumab-Vorbehandlung neben Trastuzumab Emtansin ausschließlich Anti-HER2-basierte Kombinationstherapien darunter an zweiter Stelle nach Trastuzumab Emtansin und vor allen anderen Optionen die Kombination Lapatinib + Capecitabin (Oxford LoE 1b/GR B/ Empfehlungsgrad +) vorsehen [2]. Nach der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist Lapatinib wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren [3]. In Bezug auf Lapatinib und Capecitabin ist zudem zu berücksichtigen, dass in der Zulassungsstudie 3% der Patientinnen nicht mit einem Anthrazyklin vorbehandelt waren [15]. Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	um Patientinnen mit einer Kontraindikation für ein Anthrazyklin gehandelt hat, da eine anthrazyklinhaltige Vortherapie zu den Einschlusskriterien der Studie gehörte – im Wortlaut: „at least four cycles of regimens that included an anthracycline and a taxane (two cycles if the disease progressed while the woman was receiving therapy) administered concurrently or separately as adjuvant therapy or for metastatic disease“ [15]. In einer aktuell durchgeführten Umfrage unter den Mitgliedern der Kommission Mamma der AGO e.V., welches für dieses Kollektiv die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Trastuzumab Emtansin sein könnte, wurde nahezu ausschließlich Lapatinib und Capecitabin genannt. Vergleichbar gute Alternativen fehlen. Vorgeschlagene Änderung: Auf Basis dieser Daten bleiben für die Therapie der Patientinnen der definierten Teilpopulation „d“ nur Trastuzumab Emtansin und Lapatinib und Capecitabin übrig. Somit macht es aus unserer Sicht keinen Sinn, die Teilpopulation „d“ zu bilden und die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem patientenindividuellen Vorgehen zu definieren, welches de facto der Kombination Lapatinib und Capecitabin entspricht. Dieses unterstreicht die Notwendigkeit, das Gesamtkollektiv der EMILIA-Studie für die Nutzenbewertung zu betrachten.	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

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-postivem, 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 voran-gegangener 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-postivem, inoperablem*

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6, Zeile 14 und folgende Seite 36, Tabelle 17, Seite 37, Zeilen 10-12	Anmerkung: Entsprechend der Bewertung der Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Endsprechend der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sich aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin. Das Ausmaß wird als „beträchtlich“ eingestuft. Auf der anderen Seite wird bestätigt, dass es sich hierbei in der EMILIA-Studie um leichtere Fälle von Nasenblutung gehandelt hat, und die Gesamteinschätzung hinsichtlich der positiven Effekte wird insgesamt nicht infrage gestellt. In der Gesamtpopulation lagen die Raten an höhergradigen Blutungen lediglich bei 1,4% unter Trastuzumab Emtansin und 0,8% unter Lapatinib und Capecitabin [7]. Es ist schwer nachzuvollziehen, inwiefern das unerwünschte Ereignis Blutungen einem hohen Verzerrungspotential unterliegen soll. Leichtere Fälle von Nasenbluten (Grad I und II) können bei zahlreichen Chemotherapie auftreten, und sind für onkologisch versierte Ärztinnen und Ärzte im Management der Nebenwirkungen Routine und gut behandelbar bzw. kontrollierbar. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Einschätzung des „größeren Schadens mit beträchtlichem Ausmaß“ kann aus Sicht der Kommission Mamma der AGO e.V. nicht nachvollzogen werden. Eine detaillierte Erklärung dieser Einschätzung fehlt im IQWiG-Bericht, sollte aber bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	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. 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.
Seite 67, Zeilen 26-29	Anmerkung: Den im Dossier der Pharmaunternehmens angegebenen Kosten für das Anthrazyklin Doxorubicin wurde im Gutachten des IQWiG nicht gefolgt. Die Argumentation des IQWiGs ist, dass spezielle Arzneimittelformulierungen von Doxorubicin laut Fachinformation nicht vorgesehen sind. Daher wurde das liposomale Doxorubicin nicht berücksichtigt. Die-	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ses ist jedoch bei der Therapie der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Standardtherapie und kann in der metastasierten Situation bei nicht vorbehandelten Patientinnen mit dem höchsten Empfehlungsgrad (++) eingesetzt werden [2]. Des Weiteren stellte es eine Option für Patientinnen nach Anthrazyklin- und Taxanvortherapie dar [2]. Im Einzelnen handelt es sich um die Substanzen Myocet® und Caelyx®. Der Wirkstoff von Myocet® ist ein liposomenverkapselter Doxorubicin-Citrat-Komplex. Dieses ist entsprechend der Fachinformation in Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen angezeigt und zugelassen [16]. Der Wirkstoffe von Caelyx® ist Doxorubicin-Hydrochlorid in einer polyethylenglykolisierten, liposomalen Formulierung. Dieses ist als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko angezeigt und zugelassen [17]. Vorgeschlagene Änderung: Da beide Substanzen für die Behandlung von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom zugelassen sind und auch im Therapiealltag genutzt werden, sollten diese Substanzen für die jeweilige Kostenkalkulation in der Nutzenbewertung mit berücksich-	Neben konventionellem Doxorubicin wurde in der Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation c das Arzneimittel Caelyx® berücksichtigt.

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tigt werden.	
Seite 27, Zeilen 23-20	Anmerkung: Entsprechend des IQWiG-Berichtes zeigte sich durch das Merkmal Ethnie ein Beleg für eine Effektmodifikation in Teilpopulation b für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier heißt es, dass für Patienten anderer Ethnien (d.h. nicht kaukasisch) ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin nicht belegt ist. Hierbei ist aus unserer Sicht zu berücksichtigen, dass in der Gesamtpopulation der EMILIA-Studie 75% der Patientinnen im Kontrollarm (n=374) und 72% der Patientinnen im Arm mit Trastuzumab Emtansin (n=72) kaukasisch waren. Die übrigen Patientinnen teilten sich auf die weiteren Gruppen auf [asiatisch (n=86 bzw. 94), schwarz (n=21 bzw. 29), weitere (n=10 bzw. 7)]. Somit sind diese Subgruppen zu klein, um den Zusatznutzen nachzuweisen. In den vom IQWiG gebildeten Teilpopulationen sind diese Subgruppen noch kleiner. Vor allem wurden die bewerteten Teilpopulationen post-hoc festgelegt. Grundsätzlich können explorative Subgruppenanalysen nur einen Anhaltspunkt für die Konsistenz eines Therapieeffekts liefern. Bei	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	multiplen Subgruppenanalysen wird die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses sehr hoch (Problem des multiplen Testens) [18, 19]. Ergebnisse aus einer explorativen Subgruppenanalyse dürfen daher nicht höher bewertet werden als das Ergebnis einer adäquat gepowerten Primäranalyse. Sie können maximal zur Generierung einer neuen Hypothese dienen. Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen sollte auf Basis der Gesamtpopulation und nicht innerhalb bewertet werden. Da diese Thematik zudem ethisch heikel ist, sollte hier auf eine Bewertung des Nutzens nach ethnischen Gruppen verzichtet werden.	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

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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. 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 Lebensqua-

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lität und Nebenwirkungen auch die Beeinflussung der Krankheitssymptomatik für die Patienten relevant.
Seite 5, Zeilen 25-27 Seite 23, Zeilen 8-9	Anmerkung: In dem vorliegenden Bericht heißt es, dass ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin für die Morbidität nicht belegt ist. Des Weiteren wurden die Endpunkte PFS und ORR für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die Patientenrelevanz (beide Endpunkte wurden ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft adäquat dargelegt wurde. Wir sehen einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Cabecitabin als nachgewiesen an. Das progressionsfreie Überleben war in der EMILIA-Studie für die Gesamtpopulation signifikant durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin erhöht [9,6 Monate versus 6,4 Monate; HR 0,65 (95%CI 0,55-0,77), p<0,001] [7]. Dabei erachten wir in der metastasierten Situation das progressionsfreie Überleben durchaus als Parameter der Morbidität. So führt ein Progress der Erkrankung ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen führt zu Dyspnoe, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion oder eine Zunahme einer Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/ oder Immobilisation. Dass Progression und das Auftreten tumorassoziierter Symptome zusammenhängen, zeigt sich täglich in der klinischen Realität. Es bedarf für uns dafür keines weiteren Beweises dieser Tatsache durch die EMILIA-Studie. Es wäre sogar unethisch, in einer Studie auf einen Progress mit Ausbildung einer Symptomatik zu warten, nur um das progressionsfreie Überleben anhand von Symptomen zu bestimmen. Entsprechend den Empfehlungen der AGO als auch der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 8-12 Wochen notwendig, um einen Progress der Metastasen frühzeitig zu erkennen, eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen zu stoppen und durch eine folgende Intervention/ Maßnahme/ Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern. Somit liegt der Vorteil für die Patientinnen auf der Hand. Die laufende Diskussion um das progressionsfreie Überleben als Endpunkt von klinischen Studien ist uns durchaus bekannt. Dennoch möchten wir zu diesem Thema Stellung nehmen und einige weitere Aspekte darstellen, welche ggf. bisher nicht berücksichtigt	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	worden sind. Für uns stellt Beurteilung des Ansprechens nach den RECIST-Kriterien eine robuste Methode dar, insbesondere wenn sie, wie in der EMILIA-Studie in Verbindung mit einem Review anhand der Bildgebung durch unabhängige verblindete Expertinnen und Experten erfolgt. Das progressionsfreie Überleben bzw. die Ansprechrate haben durchaus Patientinnenrelevanz. Neben der oben beschriebenen Vermeidung einer Symptomatik bedeutet der in der Bildgebung nachgewiesene Progress (nach RECIST, welches in der EMILIA-Studie beachtet worden ist) für die Patientinnen einiges. Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie gestoppt. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes. Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und der Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. So untersuchte eine Studie mit Interviews mit Mammakarzinompatientinnen in der first-line und second-line Situation die Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten [20]. Die Tumorkontrolle war mit 45% der häufigste Grund – dieses noch vor der Aufrechterhaltung der Hoffnung mit 28%.	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Bezug auf progressionsfreies Überleben als Surrogatmarker, z.B. für ein verlängertes Gesamtüberleben, existieren zahlreiche Publikationen. Broglio und Berry führten hierzu umfangreiche Analysen durch [21]. Sie wiesen nach, dass die Zeit nach Progression das Ausmaß der Vorhersage eines signifikant verlängerten Gesamtüberlebens anhand des progressionsfreien Überlebens deutlich beeinflusst; d.h. je länger eine Patientin nach einer Progression lebt, und je mehr sie weitere Therapien nach einer Progression erhält, je weniger lässt sich das progressionsfreie Überleben einer Studie als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben nutzen. Somit ist es erfreulich, dass in der vorliegenden EMILIA-Studie sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben durch Trastuzumab Emtansin signifikant verlängert wurden. Dementsprechend ist es bedauerlich, dass es im Rahmen des IQWiG-Berichtes nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen worden ist. In einer eigenen Analyse wurden die Endpunkte von klinischen Studien näher betrachtet [22]. Es wurden 27 Phase-III-Studien mit Patientinnen mit einem HER2-negativen oder unbekannten Mammakarzinom in der first-line Situation identifiziert, welche zwischen 2000 und 2011 publiziert worden sind. 52% der Studien zeigten eine signifikante Verbesserung von Progressions-basierten Endpunkten, während nur 18,5% einen Vorteil des Gesamtüberlebens nachwiesen. Alle Studien mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben hatten ein Post-Progressions-Überleben von kleiner als 12 Monaten, welches die Hypothese von Broglio und	

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berry bestätigt. Jedoch konnte keine generelle Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Post-Progressions-Überleben nachgewiesen werden. Dieses könnte dadurch begründet sein, dass die Studien unterpowered waren, hohe Cross-over-Raten vorhanden waren oder die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens insgesamt kurz war (2,4 ± 1,1 Monate). Die Daten unterstreichen die Tatsache, dass das progressionsfreie Überleben zukünftig kaum als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben genutzt werden kann. Des Weiteren wird es zunehmend schwieriger, aufgrund des langen Post-Progressions-Überlebens eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachzuweisen. Vorgeschlagene Änderung: Es sollte das progressionsfreie Überleben nicht alleinig als Surrogatmarker für das Gesamtüberleben diskutiert werden, sondern als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt verwendet werden, welcher zu den oben genannten Folgen für die Patientinnen führt (Therapieumstellung, Verlust der Hoffnung, Reduktion der Lebensqualität). Ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für die Morbidität sollte anhand des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) und des Endpunktes Ansprechrate (ORR) bewertet werden.	Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der zweite ko-primäre Endpunkt der Studie. Zum 1. Datenschnitt, dem Zeitpunkt der finalkonfirmatorischen 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“

Stellungnehmer: Kommssion Mamma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

1. www.onkozert.de

2. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/, version 1.0, 2014

3. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html

4. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014 Mar 19. pii: S0140-6736(14)60488-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. [Epub ahead of print]

5. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE Jr, Taghian A, Wickerham DL, Wolmark N. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3960-6. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369. Epub 2012 Oct 1.

6. Harbeck N, Marschner N, Untch M, Decker T, Hegewisch-Becker S, Jackisch C, Huober J, Lück H-J, von Minckwitz G, Scharl A, Schneeweiss A, Tesch H, Welt A, Wuerstlein R, Thomssen C. Second International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC2), Lisbon, 11/09/2013: The German Perspective. Breast Care 2014;9:52-59

7. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1.

8. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. J Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):398-405.

9. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Ru-go HS. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive meta-static breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3234-41.

10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.

11. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, Roche H, Martin M, Crown J, Mackey JR, Fumoleau P, Rolski J, Mrsic-Krmpotic Z, Jagiello-Gruszfeld A, Riva A, Buyse M, Taupin H, Sauter G, Press MF, Slamon DJ. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):149-56. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6450. Epub 2010 Nov 29.

12. Slamon DJ1, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92.

13. Fachinformation Herceptin®

14. Cobleigh MA1, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2639-48.

15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.

16. Fachinformation Myocet®

17. Fachinformation Caelyx®

18. Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses--reporting without distorting. N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1667-9.

19. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2189-94.

20. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, Walker G, Wilson C, Potts HW, Westcombe AM, Richards MA, Ramirez AJ. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1090-8.

21. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst. 2009 Dec 2;101(23):1642-9. doi: 10.1093/jnci/djp369. Epub 2009 Nov 9.

22. Kümmel S, Müller V, Lux MP, Weyer G, Pintoffl JP, Jackisch C. Primary Endpoints in first-line trials in patients with Her2-negative/-unknown metastatic breast cancer. DGHO, 2012

5.9 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	22.04.2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin / Kadcyla®
Stellungnahme von	*Pierre Fabre Pharma GmbH*

Vorbemerkung:

Am 01.04.2014 hat der G-BA den Bewertungsbericht [1] des IQWiG zur Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 214; Auftrag A-14-01) gemäß § 35a SGB V zu Trastuzumab Emtansin veröffentlicht.

Pierre Fabre Pharma GmbH (Pierre Fabre) vertreibt in Deutschland das Produkt Navelbine® (Vinorelbin). Navelbine® ist wie folgt zugelassen:

„Behandlung

- *des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)*
- *als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist“* [2]

Navelbine® fällt in das für Trastuzumab Emtansin/ Kadcyla® zugelassene Anwendungsgebiet. Zudem hat der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab eine Anthrazyklin-Therapie nicht in Frage kommt, eine patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe bestimmt [3]. Somit ist Pierre Fabre ein von der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Trastuzumab Emtansin betroffenes Unternehmen. Pierre Fabre möchte daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO Stellung nehmen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, S. 3 [1]	Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gruppe der Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend (Teilpopulation b), Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bestimmt. In Studien hat Vinorelbin in Kombination mit Trastuzumab eine hohe Effektivität zeigen können [4]. Die Patientinnen waren in den Studien teilweise mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab stark vorbehandelt. In einer prospektiven, randomisierten Phase III-Studie konnte darüber hinaus Vinorelbin + Trastuzumab Äquieffektivität gegenüber Trastuzumab + Docetaxel demonstrieren [5]. Entsprechend findet sich die Kombination als Empfehlung in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wieder [6]. Vinorelbin + Trastuzumab ist aufgrund dieser Ergebnisse in der täglichen Praxis eine der wesentlichen Standardtherapien nach Vorbehandlung mit Trastuzumab, Taxanen und Anthrazyklinen und sollte nach Meinung von Pierre Fabre als Vergleichstherapie für die Patientinnenpopulation b mit in Betracht gezogen werden.	*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.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2014): IQWiG- Berichte – Nr. 214_Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: April 2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. Pierre Fabre Pharma GmbH (2013): Navelbine® 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: November 2013 [Zugriff: April 2014]. URL: http://fachinfo.de
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V_Vorgang: 2014-01-01-D-084 – Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: April 2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-95/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie%20T-DM1.pdf
4. Chan A. (2007): A review of the use of trastuzumab (Herceptin®) plus vinorelbine in metatstatic breast cancer. Annals of Oncology; 18(7):1152-8.
5. Anderson M., Lidbrin E., Bjerre K., Wist E., Enevoldsen K., Jensen A., Karlsson P., Tange U., Sorensen P., Moller S., Bergh J., Langkjer S. (2011): Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line-Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. Journal of Clinical Oncology; 29(3):264-71.

AGO (2014): Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasiertem Mammakarzinom. [Zugriff: April 2014]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf

5.10 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22. April 2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin/ Kadcyla®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 1. April die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) von Roche Pharma AG. Zur Bewertung stand Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Es wurden 4 Teilpopulationen mit entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bewertet; das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Teilpopulation b. In allen übrigen Teilpopulationen gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. **Teilpopulation a** Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs. zVT: Strahlentherapie **Teilpopulation b** Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab. zVT: Lapatinib + Capecitabin	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulation c Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline. zVT: Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin) **Teilpopulation d** Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt. zVT: Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe Der Hersteller zog in seinem Dossier für alle Teilpopulationen die gleiche zVT (Lapatinib + Capecitabin) heran und wich somit von den Vorgaben des G-BA ab. Aufgrund dieser formalen Abweichung wurde die eingereichte offene, randomisierte, multinationale Studie EMILIA lediglich für die Bewertung der Teilpopulation b herangezogen. Die bewertete Evidenz liefert einen direkten Vergleich von Trastuzumab Emtansin zu Lapatinib + Capecitabin. Im Endpunkt Gesamtüberleben sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Darüber hinaus stellt die Zeit bis zur Verschlechterung kategorisiert in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Anhaltspunkt zu einem beträchtlichen Zusatznutzen dar. In den Sicherheitsendpunkten Therapie-	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abbrüche aufgrund von UE und schwere UE stellt das Institut einen Anhaltspunkt bei geringerem Schaden mit beträchtlichem Ausmaß fest. Blutungen (nicht schwerwiegende/nicht schwere Blutungen) zeigen einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes auf. Diarrhö (CTCAE-Grad≥3) wird mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes bewertet und für das Hand-Fuß Syndrom (CTCAE-Grad 3) stellt das Institut einen Hinweis auf einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes fest. Das IQWiG weicht in seiner Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte von den Angaben des Herstellers ab. Somit werden das vom Hersteller als Morbiditätsendpunkt dargestellte progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) nicht herangezogen, da laut IQWiG weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (beide Endpunkte wurden ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft adäquat dargelegt wurde. Statt des Endpunkts patientenberichtete Diarrhöen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als UE erhobene Diarrhöen (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen an der Subskala TOI-PFB des Fragebogens FACT-B) wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen. Somit hat das Institut die Verbesserung nicht zusätzlich betrachtet.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medi-	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zinisch-fachlichen Berater (Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg, Universitätsklinikum Ulm) eingebunden. Die Fragen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2.1 Kurzfassung und 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens **Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA unterteilt die Population der erwachsenen Patienten mit HER2-positiven, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Burstkrebs die zuvor, einzeln oder in Kombination Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben, in vier Teilpopulationen. **Teilpopulation a**	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,

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs. zVT: Strahlentherapie **Teilpopulation b** Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab. zVT: Lapatinib + Capecitabin **Teilpopulation c** Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline. zVT: Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin) **Teilpopulation d** Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt. zVT: Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe In drei der vier Teilpopulationen liegt das Hauptaugenmerk zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf, ob	die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-postivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem Brustkrebs: - Strahlentherapie Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach voran-gegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: - Lapatinib in Kombination mit Capecitabin Teilpopulation c): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach voran-gegangener 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs: - Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen) Oder

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine vorangegangene Therapie mit Anthracyclinen stattgefunden hat oder nicht. Der G-BA basiert somit seine Begründung auf der formalen Zulassung von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, welche eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen voraussetzt. Wird zu dieser Thematik die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zu Rate gezogen, spiegelt sich dort das formale G-BA Vorgehen nicht. Darin ist der positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) die relevante Therapiedeterminante. Dabei ist hervorgehoben, dass bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie, die Folgetherapie ebenfalls eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten sollte. Auch wird der Einsatz von Capecitabin plus Lapatinib bei metastasierten HER2-positivem Mammakarzinom nach rascher Progression unter adjuvanter Therapie mit Trastuzumab bzw. palliativer Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie empfohlen. Auf die laut Zulassung notwendige Vorbehandlung mit Anthracacylinen wird dabei nicht verwiesen. Diesem Vorgehen, den HER2 Status als Therapiedeterminante zusetzen, folgen auch die Leitlinien der DGHO, der ESMO und das NCCN. Das Vorgehen der Leitlinien spiegelt den Stand der medizinischen Wissenschaft wider und stellt gleichzeitig die Versorgungsrealität dar. Somit sollte die realitätsnahe Versorgung hier durchaus in Betracht gezogen werden und der formalen Lesart gegenüber gestellt werden. Darüber hinaus ist nach Auffassung des vfa der Umgang des	- 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 voran-gegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: - Lapatinib in Kombination mit Capecitabin Teilpopulation c): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach voran-gegangener 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 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:*

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG hinsichtlich der zu verwendenden, vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapien zu rigide. Zwar ist aus der Zulassung von Lapatinib + Capecitabin eine Bedingung hinsichtlich der Vorbehandlung mit Anthracyclinen abzuleiten, die zu anderen Vergleichsinterventionen für die entsprechenden Teilpopulationen führen kann, dennoch sollte aber aus der von dem Hersteller eingereichten Studie verwertbare Evidenz auch für diese anderen Teilpopulationen nicht verworfen werden.	Für Patientinnen mit HER2-postivem, 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen 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. Da Trastuzumab nur zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist, kann die Anwendungsvoraussetzung von Trastuzumab Emtansin, eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan, formell nicht erfüllt werden. *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 Trastuzum-

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PFS & Gesamtansprechrate	ab 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 (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. Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie EMILIA. 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der co-primäre Endpunkt der EMILIA Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Ein weiterer in der Studie erhobener Endpunkt ist die Gesamtansprechrate. Beide Endpunkte werden vom IQWiG ignoriert, weil diese mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden. Somit zweifelt das IQWiG deren Validität hinsichtlich der Patientenrelevanz an und bewertet die Surrogateigenschaften als nicht adäquat dargestellt. Nach Auffassung des vfa wird hierdurch die Wertigkeit insbesondere von PFS nicht an seinen Surrogateigenschaften, geschweige denn als eigenständiger Endpunkt festgemacht. Die Wertigkeit des PFS als eigenständiger, nicht nur intermediärer Endpunkt ist hinlänglich in der internationalen Literatur beschrieben und auch von den Zulassungsbehörden anerkannt. An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass die EMA PFS ausdrücklich als co-primären Endpunkt in der vorliegenden EMILIA Studie klassifiziert hat. Die bildgebende Diagnostik als Operationalisierung für den Fortschritt der Tumorerkrankung stellt auch eine Basis für Entscheidungen weiterer Therapielinien und ist somit in der Versorgungsrealität höchst relevant. Die durch das IQWiG permanent in Abrede gestellte Validität bildgebender Verfahren als progressdefinierende diagnostische Maßnahmen mit eigener Wertigkeit für den Endpunkt PFS im Sinne eines eigenständigen Morbiditätsendpunktes wird der Schwere und den Folgen dieser Krankheitsbilder nicht gerecht. **2.7.2.4.3 Ergebnisse** **Patientenberichtete Diarrhoen: nicht eingeschlossen** Statt des Endpunkts patientenberichtete Diarrhöen wurden in der	Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der zweite ko-primäre Endpunkt der Studie. Zum 1. Datenschnitt, dem Zeitpunkt der finalkonfirmatorischen 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegenden Nutzenbewertung als UE erhobene Diarrhöen (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen. In der Studie wurden patientenberichtete Diarrhoen mittels einer Diarrhoe Bewertungsskala (Diarrhea Assessment Scale [DAS]) erfasst. Der dabei ermittelte Gesamtscore wird in keine, leichte, moderate und schwerwiegende Diarrhoe eingeteilt. Der pU stellt dies als Morbiditätsendpunkt dar, dem folgt das IQWiG nicht, da es sich um chemotherapieinduzierte Diarrhoen und somit um eine Nebenwirkung handelt. Soweit folgt der vfa dem IQWiG, würde der Morbiditätsendpunkt unter Nebenwirkungen kategorisiert werden. Dies wird jedoch nicht getan. Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz von Diarrhoen zwar an, jedoch nicht das Messinstrument DAS. Ohne jegliche Darlegung einer überzeugenden Rationale wird vom IQWiG behauptet, dass die separat dargestellten Ergebnisse für leichte und moderate Diarrhoen nicht sinnvoll erscheinen. Darüber hinaus würden schwerwiegende Diarrhoen den Kriterien CTCAE Grade ≥ 2 entsprechen, welche wiederum auch nicht schwere Diarrhoen umfassen. Ganz abgesehen vom Messzeitpunkt, der keine Zeitspanne sondern zwei feste Zeitpunkte umfasst. Stattdessen werden innerhalb der Erhebung der UE als schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) erhobene Diarrhoen insgesamt als geeignetere Operationalisierung schwerer Diarrhoen angesehen. Der Morbiditätsendpunkt patientenberichtete Diarrhoe wird nicht bewertet bzw. inkludiert basierend auf der Nichtanerkennung eines etablierten Messinstrumentes. Jegliche Begründung seitens des IQWiG fehlt an dieser Stelle, so dass der vfa diesem Vorge-	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). 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

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hen nicht folgen kann.	der Krankheits-symptomatik für die Patienten relevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. April 2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu TrastuzumabEmtansin als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Patienten mit HER2 positivem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom ist die vierte frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels für Brustkrebs. TrastuzumabEmtansinist als Monotherapie zugelassen bei Patientinnen, die bereits Trastuzumabund Taxane erhalten haben. Der G-BA hat für dieses Verfahren vier Subgruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Subgruppen, Vergleichstherapie und Vorschläge zum Zusatznutzen

G-BA		**Pharmazeutischer Unternehmer**		**IQWiG**	
Subgruppe	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**
lokal fortgeschritten, inoperabel	Strahlentherapie	erheblich	Beleg	nicht belegt	
metastasiert, nach Vorthe-	Lapatinib + Capeci-			erheblich	Hinweis

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

rapie mit Anthrazyk-linen, Taxa-nen und Trastuzumab	tabin				
metastasiert, nach Vorthe-rapie mit Taxanen und Trastuzumab	Anthrazyk-line			nicht belegt	
metastasiert, nach Vorthe-rapie mit Taxanen und Trastuzumab, Kontraindika-tion gegen Anthrazykline	Patienten-individuell			nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Der G-BA hat insgesamt vier Subgruppen mit unterschiedlichen, zweckmäßigen Vergleichstherapien für diese Nutzenbewertung festgelegt. Die Subgruppen betreffen z. T. nur wenige Patienten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Anthrazykline“deckt sich nicht mit den aktuellen Leitlinien.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

• Unter klinischen Gesichtspunkten können folgende Subgruppen differenziert werden:
  • metastasiert, nach Taxanen (unabhängig von der Anthrazyklin-Vortherapie)
  • lokal fortgeschritten, inoperabel, nach Strahlentherapie
Für beide Gruppen ist die Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin angemessen.
• Die Monotherapie mit TrastuzumabEmtansin führt zur signifikanten Verbesserung von Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreiem Überleben, Remissionsrate und gesundheitsbezogener Lebensqualität, im Vergleich mit Lapatinib + Capecitabin.
• Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter TrastuzumabEmtansinist niedrig.
Für die von uns o. g. Patientengruppen ist TrastuzumabEmtansin zum Therapiestandard geworden. Die zunehmende Subgruppenbildung mit Näherung an eine Patienten-individuelle Nutzenbewertung einschl. Patienten-individueller, zweckmäßiger Vergleichstherapie erscheint uns nicht zielführend. Der AMNOG-Prozess sollte sich auf die Gruppe von Patienten mit der klinisch höchsten Relevanz fokussieren und die verfügbare Evidenz optimal zur Festlegung der Vergleichstherapie nutzen.
	Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.

2. Einleitung Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebsspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen [2, 3, 4]. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung und an der Vortherapie.	
3. Stand des Wissens Bei etwa 20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Trastuzumab führt in Kombination mit Chemotherapie (Taxane, Vinorelbin, Capecitabin) oder mit einer antihormonellen Therapie zu einer Verbesserung der Progno-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
se beim HER2 positivenMammakarzinom[2, 3, 4]. Eine Weiterentwicklung der gezielten Anti-HER2 Therapie war Lapatinib (Tyverb®), ein oral appliziertes Arzneimittel, das die Tyrosinkinase des Rezeptors inhibitiert. Lapatinib ist wirksam und zugelassen bei Trastuzumab - vorbehandelten Patienten in Kombination mit Capecitabin. Eine Weiterentwicklung von Trastuzumab war auch Pertuzumab (Perjeta®) für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms, in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel [5, 6]. Mit TrastuzumabEmtansin (Kadcyla®) steht jetzt das vierte, gezielte Arzneimittel für die Zweit- und Drittlinientherapie des fortgeschrittenen HER2 positiven Mammakarzinoms zur Verfügung. TrastuzumabEmtansin gehört zu den Antikörper-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Weitere, in Europa zugelassene Antikörper-Konjugate sind das Radionuklid-AntikörperkonjugatIbritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) für Patienten mit follikulärem Lymphom und BrentuximabVedotin (Adcetris®) als Orphan Drug für Patienten mit CD30 positiven Lymphomen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von TrastuzumabEmtansin Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 991 Patienten. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [7]. 32% der Patienten wurden in Westeuropa rekrutiert.	
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat vier Subgruppen mit jeweils unterschiedlichen Vergleichstherapien festgelegt.	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-postivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem Brustkrebs: - Strahlentherapie Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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-postivem, 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 Zu-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lassungsstatus 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.
	4. 1. 1. Lokal fortgeschritten, nicht inoperabel Wir wiederholen hier dieselben Anmerkungen, die wir bereits – in guter Übereinstimmung mit anderen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften – bei der Stellungnahme zu Pertuzumab gemacht hatten. Diese Anmerkungen waren inhaltlich nicht diskutiert, auch in anderem Kontext nicht in Frage gestellt werden, hatten aber offensichtlich auch keinen Einfluss auf die Lernkurve im ler-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nenden System der Frühen Nutzenbewertung. Der G-BA hat für diese Subgruppe die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Strahlentherapie ist geeignet für Patienten, bei denen im Rahmen der Erstbehandlung keine Bestrahlung durchgeführt wurde. Da die Strahlentherapie beim lokoregionären Rezidiv einen kurativen Anspruch hat, steht sie an erster Stelle. Hier sehen wir keine Indikation für TrastuzumabEmtansin. Die Subgruppe von Patienten mit lokal fortgeschrittener, inoperabler Erkrankung und Kontraindikationen gegen eine Bestrahlung ist sehr klein. Für diese Patienten ist die Strahlentherapie als Vergleichstherapie nicht geeignet, weil nicht möglich. An erster Stelle der Therapieoptionen steht hier die systemische Therapie. Die Wahl der geeigneten Kombination ist abhängig von der Vortherapie. Bei einer Taxan- und Trastuzumab-Vorbehandlung war bisher die Kombination von Lapatinib + Capecitabin und ist jetzt TrastuzumabEmtansin zu erwägen.	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-postivem, 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 a:*

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für Patientinnen mit HER2-postivem, 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-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen 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. Da Trastuzumab nur zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen ist, kann die Anwendungsvoraussetzung von Trastuzumab Emtansin, eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan, formell nicht erfüllt werden.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 1. 2. Metastasiert: nach Taxanen, Anthrazyklinen und Trastuzumab Der G-BA hat für diese Subgruppe Lapatinib + Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und dem üblichen Vorgehen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 1. 3. Metastasiert: nach Taxanen und Trastuzumab, keine Anthrazykline Der G-BA hat für diese Subgruppe Anthrazykline als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Zulassungsstudie hatten 39% der Patienten kein Anthrazyklin erhalten.Diese Subgruppe ist aus versorgungsmedizinischer Sicht interessant. Anthrazykline gehören zum Standard der adjuvanten Chemotherapie beim HER2 positivenMammakarzinom. Möglicherweise hat sich aus den frühen Erfahrungen mit Trastuzumab bei vielen Ärzten und Patienten das Engramm hoher Kardiotoxizität der Kombination von Anthrazyklinen und Trastuzumab festgesetzt. Inzwischen haben wir gelernt, die Kardiotoxizität durch Modifikationen der Applikationsschemata zu reduzieren. Wir haben aber auch gelernt, welche Risikofaktoren zu einer klinisch relevanten Kardiotoxizität unter der Therapie mit Anth-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	razyklinen führen. Anthrazykline werden als Monotherapie in Deutschland bei Patienten mit HER2 positivem Mammakarzinomin der metastasierten Situation nach Taxanen und Trastuzumabnicht empfohlen. Ein diesbezügliches Zitat im G-BA Dokument zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus einer Empfehlung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) (Seite 12) können wir inhaltlich nicht nachvollziehen, aber auch konkret in den Empfehlungen der AGO nicht finden [2]. Uns sind keine qualitativ hochwertigen Daten zur Wirksamkeit einer Anthrazyklin-Monotherapie nach Taxanen und Trastuzumab bekannt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach Taxanen und Trastuzumab halten wir die Kombination von Lapatinib + Capecitabin für geeignet.	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 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 *Teilpopulation c:*

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Patienten-kollektiv konnte in einer Phase-III-Studie (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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 1. 4. Metastasiert: nach Taxanen und Trastuzumab, Kontraindikationen gegen Anthrazykline Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach Taxanen und Trastuzumab halten wir die Kombination von Lapatinib + Capecitabin für geeignet. Das enthebt die behandelnden Ärzte und die heute flächendeckend eingebundenen Tumorkonferenz nicht der Verpflichtung zur Berücksichtigung Patienten-individueller Faktoren. Das trifft aber auf jede Therapieentscheidung zu und könnte in jeder Nutzenbewertung genannt werden.	Siehe Anmerkungen auf S. 197 ff.
	4. 2. Qualität der Studie Die Frühe Nutzenbewertung von TrastuzumabEmtansin beruht auf einer singulären Studie. Diese ist offen, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zugewinns von 33% an progressionsfreier Überlebenszeit. Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika. Die Studie wurde in einem Peer-Review Journal publiziert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nach § 35a SGB V

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit, war allerdings in EMILIA Studie nicht primärer Endpunkt. TrastuzumabEmtansin führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 5,8 Monate (25,1vs30,9 Monate). Die Ergebnisse zeigen analog zu den Daten der CLEOPATRA Studie zur Wirksamkeit von Pertuzumab erfreulich lange Überlebenszeiten für Patienten mit fortgeschrittenem, HER2 Mammakarzinom []. Es gibt allerdings eine Reihe von Faktoren, die die Bewertbarkeit des Parameters Gesamtüberlebenszeit einschränken. Dazu gehören - Postprogressionstherapie: die Studie wurde in der Erstlinientherapie durchgeführt. Postprogressionstherapie war im Studienprotokoll nicht definiert. Mit Lapatinib und mehreren zugelassenen Zytostatika steht ein Arsenal wirksamer Substanzen für das fortgeschrittene HER2 positiveMammakar-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zinoms zur Verfügung, die als Monotherapie oder in Kombination mit Trastuzumab bzw. Lapatinibeingesetzt werden können. - Zeit nach dem Progress: Die Überlebenszeit nach Progress lag im Kontrollarm >18 Monate. Die Wahrscheinlichkeit des Einsatzes weiterer Therapieoptionen bei progredienten Patienten ist hoch und liegt in der Praxis bei etwa 50% []. Crossover war in dieser Studie erlaubt, aber erst nach der zweiten Interim-Analyse, d. h. nach 331 Todesfällen. Dieses Crossover-Design hat keinen Einfluss auf die im Dossier vorliegende Auswertung der Gesamtüberlebenszeit.	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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(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.
	4. 3. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit Die progressionsfreie Überlebenszeit durch TrastuzumabEmtansin statistisch signifikant und mit einer Differenz von 3,2 Monaten Monate (6,4 vs 9,6 Monate). auch klinisch relevant verlängert.	Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der zweite ko-primäre Endpunkt der Studie. Zum 1. Datenschnitt, dem Zeitpunkt der finalkonfirmatorischen 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 bildgeben-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der 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.
	4. 3. 3. Remissionsrate Die höhere Remissionsrate im TrastuzumabEmtansin-Arm (30,8 vs 43,6 %) bestätigt die Wirksamkeit der neuen Substanz.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. 4. Patient-ReportedOutcome / Lebensqualität Die Daten zu Patient-ReportedOutcome und Lebensqualität wurden mittels FACT-B Fragebogen erhoben. Die Rate ausgewerteter Fragebögen war mit z. T. über 90% erfreulich hoch. Sie zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.	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).

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. 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.
	4. 3. 5. Nebenwirkungen Das Verträglichkeitsprofil von TrastuzumabEmtansin ist insgesamt relativ gut. Einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit TrastuzumabEmtansin behandelten Patienten auftrat, war eine Thrombozytopenie (12,9%). Andere, mit der Kombination Lapatinib/Capecitabin assoziierte und belastende Nebenwirkungen wie Diarrhoe und palmoplantareErythrodysästhesie traten unter TrastuzumabEmtansin nicht auf.	*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:

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		0,61; 95 % KI [0,36; 1,03]; p = 0,064). *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 %;

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens TrastuzumabEmtansin ist hoch wirksam bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Ausschöpfung der Möglichkeiten lokaler Therapie und bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom nach Therapie mit Trastuzumab und Taxanen. Die Wirksamkeit liegt oberhalb der des bisherigen Standards Lapatinib / Capecitabin. Die Verträglichkeit ist gut und besser als die Vergleichstherapie.	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 therapierelevanten 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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 therapierelevanten 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 schwe-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rer 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 Krankheitssymptomatik für die Patienten relevant.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. AGO: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013.pdf
3. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS 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. Ann Oncol 22:1736-1747, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr304
5. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109-119, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
6. Swain SM, Kim SB, Cortès J et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 14:461-471, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X
7. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: TrastuzumabEmtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367:1783-1791, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Trastuzumab Emtansin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Mai 2014
von 10.02 Uhr bis 11.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Knoerzer
Herr Prof. Dr. Ruof
Frau Dr. Scherer
Herr Dr. Pintoffl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Heßler
Frau Krapfenbauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Claus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Pfeiffer
Herr Dr. Huber (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldeter Teilnehmer für die **Kommission Mamma der AGO:**

Herr Prof. Dr. Lux

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu der 101. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Wir befinden uns heute im mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28.03.2014. Das IQWiG hat in dieser Dossierbewertung, ausgehend von vier Teilpopulationen, die gebildet worden sind, für die Teilpopulationen A, C und D einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Bezogen auf die Teilpopulation B sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Mit dieser Bewertung haben sich eine Reihe von schriftlichen Stellungnahmen auseinandergesetzt, die sich in erster Linie – ich verkürze das jetzt einmal – a) auseinandersetzen mit der Sinnhaftigkeit der Subgruppenbildung bei einer insgesamt so kleinen Patientenpopulation und b) auch infrage stellen, ob unterschiedliche zVT – wie sie hier zugrunde gelegt worden sind – noch den heutigen Therapierealitäten in praxi entsprechen. Das wird wahrscheinlich auch Hauptgegenstand des heutigen Anhörungsverfahrens sein. Wir brauchen uns hier wahrscheinlich nicht über irgendwelche Kostentabellen oder sonstige Dinge zu unterhalten, sondern es geht eben um diese zentrale Frage.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Stellung genommen: Roche Pharma AG als Hersteller, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO, die AGO, genauer die Kommission Mamma der AG Gynäkologische Onkologie e. V., GlaxoSmithKline, medac, Eisai, Pierre Fabre GmbH, Novartis, mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e. V., Brustkrebs Deutschland e. V. und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zur heutigen Anhörung sind erschienen: Herr Dr. Knoerzer, Herr Professor Ruof, Frau Dr. Scherer und Herr Dr. Pintoffl von Roche, Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, Herr Dr. Heßler und Frau Krapfenbauer von Eisai, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von medac, Herr Dr. Claus von Novartis, Herr Professor Lux von der Kommission Mamma der AGO, Frau Pfeiffer von Pierre Fabre – der andere von Ihnen gemeldete Kollege ist nicht da?

Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma): Ein Kollege ist verhindert!

Herr Hecken (Vorsitzender): – okay –, Herr Dr. Dintsios und Frau Orben vom vfa, Herr Professor Wörmann und Frau Professor Lüftner von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. – Habe ich jemanden nicht aufgerufen, der da ist? – Nein, das ist nicht der Fall.

Dann habe ich einen kurzen Hinweis zum Verfahren. Wir führen Wortprotokoll, das heißt, wenn Sie Ihre Statements abgeben, bitte jeweils Namen, Unternehmen bzw. Entsendeorganisation nennen. Bitte nicht noch einmal komplett vortragen, was Gegenstand Ihrer schriftlichen Stellungnahme war, sondern die Punkte, die hier jetzt wirklich ventiliert diskutiert werden sollen.

Ich schlage entsprechend der üblichen Praxis vor, dass wir mit dem pharmazeutischen Unternehmer, der das Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht hat, beginnen. Ich sehe schon: Herr Professor Ruof hat sich das Mikrofon herbeigezogen. – Herr Ruof, bitte geben Sie aus

Ihrer Sicht eine kurze Stellungnahme zur Dossierbewertung und den Problemen der Dossierbewertung des IQWiG ab. Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken. – Einen schönen guten Morgen, verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Genau so, wie Sie es sagen, ist es, Herr Hecken: Was uns im Zusammenhang mit dieser Substanz hier am meisten beschäftigt, ist natürlich die zweckmäßige Vergleichstherapie. Es ist eine Substanz, die für eine kleine Subgruppe an Patienten, die eben über einen Biomarker gestützt identifiziert werden, gedacht ist; so ist bereits eine Subgruppenbildung gewissermaßen in der gesamten Konzeption der Substanz des Moleküls und auch des klinischen Programms vorgesehen. Da haben wir natürlich die Frage, inwieweit eine weitere Subgruppenbildung, wie sie der G-BA vorgenommen hat, Sinn macht und dem klinischen Alltag entspricht.

Bevor ich darauf eingehe, möchte ich noch kurz die Kollegen vorstellen: Ganz links von mir sitzt Frau Dr. Scherer, die als Ärztin und Teamleiterin im Market Access tief in das Dossier involviert ist. Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Pintoffl, der als Hämatologe und Onkologe bei uns im Haus den Bereich Gynäkoonkologie als Medical Leader vertritt. Zu meiner Rechten sitzt der Leiter der Biostatistik, Herr Dr. Knoerzer; ihn kennen Sie schon ebenso wie mich.

Die Substanz selbst ist das Molekül Trastuzumab Emtansin mit Handelsname Kadcyla®, welches wir Ende vergangenen Jahres auf den Markt gebracht haben. Es ist ein hochintelligenter Wirkansatz, der aber gut verständlich ist. Das Antikörperprinzip, das wir schon aus bisherigen Verfahren kennen, ist jetzt eben angereichert durch ein hochwirksames Chemotherapeutikum, mit dem der Antikörper gewissermaßen bestückt ist. So kann dieses hochwirksame Chemotherapeutikum erstmals direkt an den Tumor appliziert werden. Dadurch erreicht man gewissermaßen eine doppelte Wirkung am Tumor, nämlich den wirksamen Antikörper und das Chemotherapeutikum, gleichzeitig mit dem Ziel, die Nebenwirkungen möglichst dadurch zu reduzieren, dass man das Chemotherapeutikum nicht systemisch anfluten lässt, sondern ganz gezielt nur dorthin bringt, wo es hinkommen soll. Das ist das Prinzip, und die EMILIA-Studie, unsere pivotale Phase-III-Studie, zeigt, dass sich das Prinzip auch in der klinischen Realität so abbildet. Es ist eine Studie mit ca. 1.000 Patientinnen, die jeweils hälftig Trastuzumab Emtansin und dem Kontrollarm Lapatinib und Capecitabin zugeordnet sind.

Man sieht an den Endpunkten, die sich in dieser Studie ergeben, dass sich das Wirkprinzip auch wirklich klinisch sehr breit, wie es gedacht ist, repräsentiert. Zum einen hat es auf den zentralen onkologischen Outcome des Overall Survival, also der Überlebensrate, einen positiven Effekt von in etwa 2 auf 2,5 Jahre bei diesen palliativ behandelten Patientinnen. Wir haben außerdem Morbiditätseffekte im Bereich des progressionsfreien Überlebens bzw. der Response-Rate, die signifikant sind. Das spiegelt sich auch in den Patient-reported Outcomes wider, wo wir die beiden validierten Instrumente, den FACT-B und den TOI-PFB, eingesetzt haben und dort erstmals auch in diesen Indikationen den in diesem Haus sehr intensiv diskutierten Effekt auf die Patient-reported Outcomes sehen können, also die Zeit bis zur Symptomprogression. Es hat uns natürlich sehr gefreut, dass wir in der Lage waren, dieses Element klinisch nachzuweisen, und wir bitten das Haus darum, das entsprechend zu reflektieren und zu würdigen. Dann haben wir auch Effekte auf die Nebenwirkungen, wo wir ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben als die Vergleichssubstanz, sich also so das Wirkprinzip auch in der klinischen Realität umsetzt.

Insgesamt sind wir in einem palliativen Setting, und die Zielvorgaben zum Beispiel nach Disease-Management-Programmen für Therapien von Patienten in diesen palliativen Set-

tings sind eine Erhöhung des Überlebens, ein Erhalt der körperlichen Funktion, eine Verbesserung der Lebensqualität und weniger Beschwerden für die Patienten. Ich denke, wir können mit diesem sehr breiten Wirkansatz einen guten Beitrag zur Therapie liefern. Aus diesem Grund haben wir ja auch einen erheblichen Zusatznutzen für dieses Produkt selbst angenommen und in unserem Dossier so angegeben. Wir freuen uns natürlich, dass das IQWiG dieser Einschätzung im Wesentlichen gefolgt ist. Es wird sicherlich heute auch ein Diskussionspunkt in der Runde, wie der G-BA das sieht, ob er sowohl die Breite des Wirkprofiles, die Effekte auf die Lebensqualität als auch diesen erheblichen Zusatznutzen so anerkennt und sieht.

Der zweite Diskussionspunkt ist, wie Sie bereits geschildert haben, Herr Hecken, die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht sollte eine zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten vorgesehen werden. Die Locally Advanceds betrifft eine kleine Gruppe an Patientinnen, die sowieso individualisiert therapiert werden. Die große Gruppe, die sicher kontrovers ist, umfasst die Patientinnen, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind. Da kann aus unserer Sicht eine regelhafte Versorgung dieser HER2-positiven Patientinnen mit einer nicht HER2-spezifischen Therapie aus unserem Hause nicht unterstützt werden. Das entspricht aus unserer Sicht nicht dem Stand der medizinischen Wissenschaft in diesem Kontext. Wir zitieren hierbei die Leitlinien, die in jedem Falle bei diesem metastasierten Brustkrebs bei HER2-positiven Patientinnen eine HER2-spezifische Therapie empfehlen. Wir zitieren das Disease-Management-Programm von 2011 aus diesem Hause ebenso wie die tragenden Gründe zu Pertuzumab, wo explizit geschrieben wird, dass eine HER2-positive Erkrankung eine HER2-spezifische Therapie nach sich ziehen sollte, und, da es ja zum Teil eine regulatorische Diskussion ist und sie sich auf die Fachinformation bezieht, zitieren wir auch die Fachinformation von Herceptin®; das darf ich direkt machen. In der Fachinformation steht unter Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:

> Wenn möglich, sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden.

In diesem Kontext bestehen bei uns Bedenken, eine regelhafte Versorgung dieser Patientinnen mit Anthrazyklin-Monotherapie durchzuführen. Wir denken, es ist ein vorselektiertes Patientengut. Sie haben sicher aus bestimmten Gründen primär keine Anthrazykline erhalten, und jetzt 27 Wochen zu warten, bis sie eine Anthrazyklin-Monotherapie, für die es keine Evidenz gibt, bekommen, ist aus unserer Sicht problematisch.

Wir freuen uns natürlich auf die Diskussion mit den Fachexperten und appellieren auch ein Stück weit an das AMNOG als, wie Sie immer sagen, lernendes System, ob es da eine Möglichkeit gibt, in die Diskussion zu kommen. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof, für diese einleitenden Worte. – Ob sich der Gemeinsame Bundesausschuss die Bewertung des IQWiG, bezogen auf die Patientenpopulation B, zu eigen macht, werden wir Ihnen natürlich heute hier nicht beantworten, sondern das sollte sich auch aus der heutigen Diskussion ergeben.

Für mich ist der erste Punkt, über den wir sprechen sollten, die Frage, die sich mir beim Lesen des Dossiers und der Dossierbewertung und der Stellungnahmen ergeben hat, ob die zwingende Vorbehandlung mit Anthrazyklin – das haben auch Sie ja am Schluss adressiert – heute noch Stand der Medizin bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist – ja oder nein. Das ist, glaube ich, die entscheidende Fragestellung, von der wir ausgehen müssen, wenn es um

die Bewertung der anderen Teilpopulationen geht. Das wäre eine Fragestellung, die ich jenseits weiterer Wortmeldungen, die ich selbstverständlich gerne zulasse, auch an die Fachexperten, an die Fachgesellschaften und vielleicht auch an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft richten möchte, weil das für mich, sage ich einmal, der Dreh- und Angelpunkt ist, nach welchem Sinn und in welche Richtung hier die Subgruppenbildung etc. pp. läuft. – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Ich sollte vielleicht kurz den Hintergrund erklären. Ich glaube, der Hintergrund, warum die Anthrazykline so sensitiv betrachtet werden, sind die ersten Studien von Herceptin®/Trastuzumab bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Damals gab es eine Rate bei Herzinsuffizienz von fast 20 Prozent. Das hat alle sehr geprägt. Das Problem war damals, dass Herceptin® und Anthrazykline parallel, gleichzeitig eingesetzt wurden. Herceptin®/Trastuzumab hat eine leichte Kardiotoxizität, Anthrazyklin hat eine hohe Kardiotoxizität. Damals sahen die Statistiken so aus, dass es offensichtlich nicht eine additive, sondern eine synergistische toxische Wirkung auf das Herz gibt. Das hat, glaube ich, ganz viele damals so beeindruckt, dass sie heute die Kombination Anti-HER2 und Anthrazykline ein bisschen scheuen wie der Teufel das Weihwasser. Ob das immer in allen Punkten so gerechtfertigt ist, das will ich jetzt gar nicht sagen. Zumindest ist es in der Praxis so, dass eine große Zurückhaltung da ist.

In der adjuvanten Situation ist es heute Standard, dass Anthrazykline zuerst gegeben werden, wenn eine Patientin das braucht, nicht mit HER2, und die Schemata sind häufig so aufgebaut, dass man dann erst die Medikamente gibt, die man zum Beispiel mit Herceptin®/Trastuzumab zusammen geben kann. Das hat ganz viele geprägt.

Dazu kommt, dass wir inzwischen auch gelernt haben – aber nicht alleine aus der Mammakarzinom-Bobachtung –, welche Patientinnen mit Anthrazyklinen nicht umgehen können. Das sind zum Beispiel Patientinnen, die vorher einen hohen Blutdruck oder andere Herzschwächen haben. Diese bekommen keine Anthrazykline. Ich glaube, das erklärt auch die relativ hohe Rate von 40 Prozent an Patientinnen in dieser Studie, denen man keine Anthrazykline gegeben hat. Ob man das in jedem Falle in einem Konsil genauso sehen würde, wenn da zehn Experten drübergucken, weiß ich nicht. Aber die Realität ist so, dass es nicht kombiniert wird. Deswegen stehen bei uns, aber auch in anderen Leitlinien Anthrazykline bei diesen Patientinnen nicht als Vergleichstherapie zur Verfügung; es wird nicht eingesetzt, denn man müsste parallel die Anti-HER2-Therapie absetzen. Das fällt allen ganz schwer, weil alle davon ausgehen, dass diese Anti-HER2-Therapie den Patientinnen die inzwischen ja beeindruckend lange Überlebenszeit gebracht hat. Früher dachten wir, das sind die Patientinnen mit der kurzen Überlebenszeit, aber heute haben sie, wie in dieser Studie gesehen, selbst im Vergleichsarm in dieser schlechten Situation 2 bis 2,5 Jahre Überlebenszeit.

Deswegen haben wir uns relativ prononciert dafür ausgesprochen und sagen: Die Anthrazykline kann man nicht als Vergleichstherapie nehmen, selbst wenn man im Einzelfall bei irgendeinem darüber diskutieren könnte. Als Standard ist das nicht etabliert und auch nicht etablierbar. Deswegen ist, glaube ich, diese Vergleichstherapie außerhalb dessen, was die Leitlinien empfehlen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Lux, bitte.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Ich bin Vertreter für die AGO in der DGGG und DKG. – Man muss es auch historisch betrachten. Wenn wir zehn Jahre zurückgehen, dann war Anthrazyklin sicherlich bei einer Patientin mit Mammakarzinom Pflicht, und es wurde immer versucht, irgendwie Anthrazyklin durchzuführen. Mittlerweile sind wir aber zehn Jahre weiter, haben durch die Nebenwirkungen viel gelernt, was Herzinsuffizienzen, aber auch andere akute Nebenwirkungen unter Anthrazyklin angeht wie Emesis, Nausea, Haarausfall etc., und versuchen in alle Richtungen anthrazyklinfrei zu werden. Dies betrifft nicht nur das HER2/neu-positive Mammakarzinom, sondern auch das negative, wo anthrazyklinfreie Therapien durch Studien zum Teil schon erprobt sind und auch eingesetzt werden. Beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom ist die Studienlage noch deutlich besser, sodass man in der Neoadjuvanz und Adjuvanz anthrazyklinfrei therapieren kann; man hat nämlich gute Daten zum Gesamtüberleben und noch bessere Daten letztendlich zum Nebenwirkungsprofil. Ein Beispiel aus den USA: Beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom werden in einigen Regionen schon bis zu 90 Prozent anthrazyklinfrei therapiert, und zwar mit dem Schema bestehend aus Taxan/Platin plus zielgerichteter Substanz. Somit werden wir in Zukunft auch nicht eine erhöhte Rate an Vortherapien haben, sondern immer weiter dahin kommen, dass HER2/neu-positive Kollektive immer weniger Anthrazykline in der Vorgeschichte haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es hierzu Fragen von den Bänken? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe nur noch eine kleine Nachfrage. Sie haben ja vonseiten der DGHO und der AGO den derzeitigen Stellenwert von Anthrazyklinen sehr ausführlich geschildert. Herr Wörmann hat sich auch zu den Leitlinien geäußert. Sehen Sie das so, dass sich dieser – ich möchte einmal sagen – Paradigmenwandel bezüglich der Anthrazyklin-Therapie auch wirklich schon in den Leitlinien so niedergeschlagen hat?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie dürften eigentlich keine Leitlinien finden, wo in der Situation, die jetzt hier für Trastuzumab Emtansin diskutiert wird, Anthrazykline empfohlen werden, und schon gar nicht als Monotherapie. Ich kenne keine Leitlinie, in der das drinsteht. Wir machen es nicht und empfehlen es nicht. Ich weiß nicht, wo das gefunden werden sollte. In aktuellen Leitlinien? – Da müsste man mich belehren. Ich kenne das nicht, ich sehe das nicht, ich würde das auch nicht reinsetzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen von den Bänken? – Wie sieht die AkdÄ das? Herr Professor Ludwig oder Herr Paulides? Vielleicht auch mit Blick auf die Zulassungen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Prinzipiell stimme ich dem natürlich zu. In der adjuvanten, neoadjuvanten Therapie sind Anthrazykline bei HER2-positiven Mammakarzinomen natürlich weiter enthalten, in der metastasierten Situation als Monotherapie nicht. Dass Anthrazykline bei Mammakarzinomen generell sehr gut wirksam sind, steht, glaube ich, außer Frage. Dass man versuchen wird, gerade bei einer gelegentlich doch chronisch verlaufenden Erkrankung, Anthrazykline möglichst zu vermeiden, um Kardiotoxizitäten und damit natürlich erhebliche Einschränkungen für die Patienten zu vermeiden, sehe ich genauso, wie es in den vorausgegangenen Kommentaren geäußert wurde.

Das Problem ist sicherlich, dass es – aber dazu würde ich mich nachher äußern – nicht nur darum geht, ob man Anthrazykline vermeiden kann, sondern auch, wie man einen Vergleichsarm im Rahmen einer Studie zum Stellenwert von Trastuzumab Emtansin ohne Anthrazykline gestaltet. Da stimme ich vollkommen zu. Aber ich denke, dass es einige andere Kritikpunkte, auch am Design, gibt, wozu ich gerne später Stellung beziehe.

Auch ich halte Anthrazykline in dieser Situation bei Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs für problematisch, muss allerdings sagen, dass ich mich ein bisschen an der Bezeichnung „HER2-spezifische Therapie“ und der Überbewertung von HER2 als einzigen Parameter beim Brustkrebs stoße, weil, wie wir es anhand der Daten in der adjuvanten Situation schon gesehen haben, dieses Kollektiv der positiven HER2-Patienten sehr heterogen ist, sodass es durchaus auch Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs gibt, die nicht davon profitieren. Das wird in der metastasierten Situation, in der sich der Tumor in seinen biologischen Eigenschaften noch einmal verändert hat, mit Sicherheit auch so sein. Wir sollten also jetzt nicht hergehen und sagen: Bei HER2-Positivität ist in jedem Fall eine gegen HER2 gerichtete Therapie die einzig seligmachende Entscheidung. Ich glaube, das wäre biologisch ziemlich oberflächlich gedacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Ich frage noch einmal: Gibt es noch Fragen zu dieser zVT-Problematik? Sonst würden wir uns dem Thema der Subgruppenbildung und der damit verbundenen Fragestellungen hinsichtlich der Methodik zuwenden. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Nachfrage alle Beteiligten zur zVT bei der Gruppe C, wenn wir jetzt einmal davon ausgehen, dass Anthrazyklin wirklich infrage kommt. Bezüglich des Startes der HER2-Weiterbehandlung und der Anti-HER2-Weiterbehandlung, die empfohlen wird, richtet sich eine Frage zunächst einmal an die AkdÄ. In den Leitlinien, so lese ich das, ist ein Level of Evidence von 2 b angegeben und ein Grade of Recommendation von B, also von „sollte“. Ich habe jetzt nicht in allen Studien gesucht, sondern nur in denen, die in der Stellungnahme von Roche dargelegt worden sind. Dort sind die Daten ja nicht so überzeugend, gerade was das Gesamtüberleben angeht. Wie muss man den Stellenwert der HER2-Weiterbehandlung tatsächlich einschätzen angesichts der Leitlinienempfehlungen und der Studienlage, die man in den Roche-Stellungnahmen vorfindet?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich beginne einmal. – Ich glaube, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Tat Diskussionspunkt sein sollte. HTA-Organisationen, die sich zu Trastuzumab Emtansin geäußert haben, haben auch infrage gestellt, ob diese Form der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirklich die einzig geeignete Form ist. In der Bewertung des IQWiG wird ja der Vermeidung des Hand-Fuß-Syndroms und der Diarrhö ein hoher Stellenwert zugebilligt und zum Teil auch der erhebliche Zusatznutzen aufgrund der Verringerung der Toxizität gesehen. In den amerikanischen Leitlinien wird durchaus eine Weiterbehandlung mit Trastuzumab in Kombination beispielsweise mit Capecitabin oder Lapatinib empfohlen. Man weiß, dass Patienten, die unter Trastuzumab progredient werden, bei metastasiertem Brustkrebs durchaus auch eine Weiterbehandlung mit einer Anti-HER2-gerichteten Therapie erhalten. Von daher, denke ich, sollte die Form der zweckmäßigen Vergleichstherapie zumindest zur Diskussion stehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, wen möchten Sie sonst noch hören? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe das gerade vielleicht nicht deutlich gemacht. Ich habe mich auf die deutsche S3-Leitlinie bezogen, wo das auch steht mit dem Level of Evidence und dem Grade of Recommendation. Entschuldigung, dass ich vergessen hatte, das zu erwähnen. Für uns ist wirklich die Frage: Wie muss man das einschätzen? Ist es wirklich obligat, dass man eine Anti-HER2-Therapie nach Progress, nach einer Vorbehandlung mit Anti-HER2-Therapeutika, fortsetzt, oder ist das etwas, was man so nehmen muss, wie es dort steht: „Es ist möglich, es könnte Vorteile bieten, aber man weiß es eigentlich nicht sicher“? Also, ist die Empfehlung, gerade von der AkdÄ, dass man Anti-HER2-Therapie auch in der Gruppe der nicht mit Anthrazyklin vorbehandelten Patienten, also in der Therapiegruppe C, fortsetzt, oder würden Sie das eher als sehr fragwürdig ansehen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich denke, dazu sollten sich wirklich die hier anwesenden medizinischen Fachgesellschaften äußern, also AGO, DGHO. Ich habe mich auf die NCCNN-Leitlinie bezogen. Da ist es klar empfohlen, dass man auch weiterhin eine Kombination nach Progress der Erkrankung macht. Vor dem Hintergrund der Toxizitäten, über die wir auch noch sprechen werden, ist das, glaube ich, auch eine überlegenswerte Empfehlung. Aber dazu sollten sich die Fachgesellschaften äußern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann Herr Lux.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass wir in dieser Situation der sehr weit vorbehandelten Patientinnen ein relativ heterogenes Patientenkollektiv haben, wo es in der Vorgeschichte mit den Patientinnen ganz unterschiedliche Erfahrungen gibt. Wenn eine schon ein ausgeprägtes Hand-Fuß-Syndrom hatte, wird man nicht unbedingt dasselbe Präparat, das das hervorgerufen hat, wieder geben. Man haut nicht auf die Schwachstelle drauf. Deswegen finde ich es klug, dass in der S3-Leitlinie keine Soll-Empfehlung für ein Kollektiv von Patientinnen gegeben wird, was so homogen einfach nicht existiert. „Soll“ ist zu stark; das wird den Patientinnen nicht mehr gerecht.

Ich behaupte, dass weit über 90 Prozent in der Praxis, also in klinischen Situationen und in Praxen, Anti-HER2-gerichtete Therapien bekommen. Dass das so üblich ist, können Herr Lux und Frau Lüftner vielleicht noch bestätigen. Insofern kann man sagen: Ja, das deckt wirklich große Teile dieser Patientinnen ab, und insofern ist es in den Leitlinien korrekt so formuliert. Dass man das im Einzelfall dann einer Patientin nicht gibt – vielleicht weil sie eine Unverträglichkeit hat oder weil sich etwas anderes geändert hat –, das wird so sein, aber das ist, glaube ich, nicht das, was man einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entnehmen kann. Wir werden hier Einzelfälle nicht abdecken können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Lux, bitte.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Ich denke auch, dass da sowohl die deutsche Leitlinie als auch internationale Leitlinien als auch die AGO-Empfehlung ganz klar sagen: HER2-gerichtete Therapie sollte auf jeden Fall sein. Es gibt immer Einzelfälle, bei denen ich abweichen kann, eine Monochemotherapie geben kann. Aber in diesen Fällen muss ich begründen, wieso ich keine Anti-HER2-Therapie einsetze. Und das muss ich gegenüber der Patientin ganz klar begründen und dokumentieren, weil ich als Therapeut im klinischen Alltag sonst auch haftungsrechtliche Schritte befürchten müsste, nämlich dass die

Patientin sagt: Der hat mich nicht darüber aufgeklärt, der hat mir das nicht angeboten. – Da würde ich mir in der Situation schon Sorgen machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, Sie waren eben von Herrn Wörmann auch erwähnt worden, und dann Herr Ruof. – Bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Man kann sich da den Kollegen wirklich nur anschließen. Ich wüsste nicht, wie ich einer Patientin gegenüber vertreten soll, dass ich ihr in einer vorbehandelten Situation keine HER2-Therapie gebe. Die Datenlage ist tatsächlich schwierig, weil man das nicht mehr machen konnte. In den entsprechenden Studien wurde nicht randomisiert, weil keiner wollte, dass eine Patientin in einen Arm randomisiert wird, der keine HER2-Therapie enthält. Das ist nicht akzeptiert worden. Es gab Patientinnen wie Sand am Meer, es waren ausreichend Zentren geöffnet, aber die Studien haben ihr Endziel nicht erreicht, weil es niemand wollte. Das konnte man nicht vertreten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank für die Diskussion. Vielleicht noch ein Kommentar zum gesamten Wirkkonzept und Wirkprinzip. Die Vorstellung aus unserem Hause war in der Tat, dass HER2 das Backbone der Therapie sein sollte. Es ist genau so, wie Sie vorhin gesagt haben, Herr Ludwig: HER2 ist selbstverständlich nicht alleinseligmachend, aber es sollte – so ist es in unseren Augen auch reflektiert – in den Leitlinien das Backbone der Therapie sein. Vom Konzept her war die Überlegung hier, das HER2-Prinzip mit einem zusätzlichen Chemotherapeutikum zu verbinden und dadurch eben die optimale Wirkung zu erreichen und im umgekehrten Schluss auf der Vergleichstherapie sowohl Lapatinib als auch Capecitabin zu haben. Also, von daher war das schon so gedacht: HER2 als Backbone und als zusätzliche Therapie dann ein Chemotherapeutikum.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Eine Rückfrage. Was in den Leitlinien steht, habe ich schon verstanden. Ich habe eher abgehoben auf die Evidenz, die hinter den Leitlinien steht. In der Roche-Stellungnahme werden ja vor allem zwei randomisierte Studien zitiert, die von-Minckwitz-Studie und die Geyer-Studie, die beide keinen Überlebensvorteil gezeigt haben. Insofern stellt sich für mich schon die Frage: Wie sicher ist eigentlich die Evidenz, dass wir das tun sollten? Diese ist für mich immer noch nicht beantwortet. Dass es in den Leitlinien so drinsteht, ist eine andere Frage. Da haben Sie recht; das habe ich auch so gelesen. Aber die Evidenz, die dahintersteckt, ist mir noch ein bisschen dubios.

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): Sie haben die GBG 26-Studie angesprochen. Patientinnen, die nach der zweiten Herceptin®-Therapie weiter mit Herceptin® therapiert wurden, haben einen signifikanten OS-Vorteil gezeigt. Das war natürlich nur eine kleine Subgruppe – aus Gründen, die Frau Lüftner dargelegt hatte. Dennoch hat sich das Prinzip einer Weiterbehandlung mit einer Anti-HER2-Therapie bestätigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ruof, haben Sie dazu noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Wichtig ist eben, dass für die vorgeschlagene Anthrazyklin-Monotherapie in diesem Setting aus unserer Sicht überhaupt keinerlei Evidenz vorhanden ist, also auch von der Gegensätzlichkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lux, bitte.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Was die Evidenz angeht, müssen wir natürlich mit der Lage leben, die wir heute haben. Moderne Studien vergleichen immer zielgerichtete Substanzen mit einer anderen zielgerichteten Substanz und nicht mit einer Monochemotherapie. Die letzte große Studie, in der man das getan hat, war die Zulassungsstudie von Lapatinib mit Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin mono, die vorzeitig abgebrochen werden musste, weil der Benefit für die Kombination so groß war, dass man aus ethischen Gründen die Monochemo den Patienten nicht mehr zumuten konnte. Somit wird in Zukunft auch keine andere Evidenz im Vergleich zur Monochemotherapie kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist dann im Prinzip die Population D, zu der Sie jetzt Stellung genommen haben, oder?

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Generell. Evidenz aus einer Studie, die Zielgerichtet plus Chemo im Vergleich zu einer Monochemotherapie vergleicht, wird nicht mehr kommen. Selbst die Studien, die noch gelaufen sind, mussten aus den genannten Gründen abgebrochen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding, haben Sie Nachfragen dazu? – Ist okay.

Dann hatte die AGO, bezogen auf die Teilpopulation A, noch ausgeführt, dass alle Patientinnen in dieser Teilpopulation vorbestrahlt seien und dass aufgrund der kumulativen Strahlendosis eine Strahlentherapie als zVT entfalle. Vielleicht dazu noch zwei, drei Sätze, Herr Lux.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Die Subpopulation A muss man natürlich unterschiedlich beurteilen. Ein Großteil der Patientinnen, die vortherapiert sind und dann irgendwann eine lokal fortgeschrittene Situation haben, ist vorbestrahlt; hier fällt die Bestrahlung als Therapieoption wegen der kumulativen Strahlendosis weg.

Wir haben dann natürlich die Population der Patientinnen, die sich mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom als Ersterkrankung, als Erstdiagnose vorstellen, die noch nicht vortherapiert sind. Da hat die Strahlentherapie sicherlich eine Position in der Therapie, aber es ist eine multimodale Therapie. Es ist ganz klar, dass auch dieses Kollektiv eine systemische Therapie zusätzlich zu operativen oder radiotherapeutischen Verfahren benötigt. Somit kann man Strahlentherapie hier nicht als alleinige Vergleichstherapie festlegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Uns hat auch die Frage beschäftigt, welches Kollektiv in dieser speziellen Situation wie groß ist. Einmal haben wir das Kollektiv, das in der metastasierten Situation für eine Strahlentherapie noch infrage kommt. Aber nun werden ja nicht alle Patientinnen brusterhaltend operiert, wo in jedem Fall eine Strahlentherapie verpflichtend ist, und auch nicht alle haben sozusagen die maximale kumulative Gesamtdosis erreicht. Es gibt beispielsweise auch noch die Möglichkeit einer Brachytherapie. Es wird ja auch in den Leitlinien teilweise noch empfohlen, dass man sozusagen, auch wenn schon eine Strahlentherapie

primär stattgefunden hat, dann noch einmal eher lokal – lokal fortgeschritten ist ja etwas anderes – operiert oder mit Strahlen behandelt. Meine Frage ist einfach noch einmal: Wie groß ist die Gruppe insgesamt? Es werden ja wirklich nicht alle, wie gesagt, brusterhaltend therapiert, selbst wenn das keine primär metastasierte Situation ist. Das ist für uns wichtig. Wie groß ist die Gruppe, für die eine Strahlentherapie noch infrage kommt?

Zur Frage, inwiefern da auch in jedem Fall systemisch therapiert wird: Wie sehen Sie das? Aus den Leitlinien kann ich keine so klare Empfehlung in jedem Fall für eine systemische Therapie bei den wirklich nur lokal fortgeschrittenen Karzinomen herauslesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke für die Frage, Frau Müller. – Herr Wörmann und Herr Lux haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich es beschreibe: Die Grundkrankheit ist eher aggressiv verlaufen und HER2-positiv. Jetzt reden wir über die Patientinnen, die schon Taxane und Trastuzumab bekommen haben, also zumindest vorher irgendwo eine Risikosituation hatten.

Jetzt fragen Sie nach: Wenn brusterhaltend operiert wurde, dann wäre die nächste Option, die Brust zu operieren. Die fallen hier auch nicht rein. Dann bleiben die, die nicht brusterhaltend operiert werden konnten, die aber dann ein Rezidiv hatten, das dann auch nicht mehr operiert werden kann, ja inoperabel ist, weil es so groß ist. So ist die Vergleichstherapie. Die beiden Patientinnengruppen werden wahrscheinlich nicht in Berlin behandelt. Ich glaube aber, es bleiben sehr wenig übrig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lux, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Dem schließe ich mich an. Wenn die Patientin primär eine Mastektomie bekommen hat, muss sie – da haben Sie grundsätzlich recht – nicht bestrahlt werden. Jetzt müssen wir uns aber überlegen: Die Patientinnen, die dann metastasieren oder lokal rezidivieren, sind ja grundsätzlich Patientinnen mit prognostisch ungünstigen Parametern, das heißt, die in der Ersterkrankungssituation zum Beispiel befallene Lymphknoten haben. Bei befallenen Lymphknoten wird trotz Mastektomie ja auch bestrahlt. Das heißt, auch die Patientinnen sind grundsätzlich vorbestrahlt. Das bedeutet, wir haben vielleicht nur ein paar wenige Patientinnen, die eine Mastektomie ohne Strahlentherapie bekommen, die dann in der Situation später ein lokal fortgeschrittenes Rezidiv erleiden. Das sind aber grundsätzlich wirklich wenige, die initial prognostisch günstige Parameter haben, aber trotzdem so einen schlechten Verlauf aufzeigen.

Was die Systemtherapie in der Situation angeht, ist es ganz klar und auch nachgewiesen, dass eine Patientin, die nicht operiert werden kann – die wird ja nicht R0 gebracht; es geht ja um die Patientin, die noch einen Tumorrest hat –, eine Systemtherapie braucht. Ist sie hormonpositiv, wäre die endokrine Therapie eine Option. Aber wir sprechen jetzt hier vom HER2/neu-positiven Karzinom. Natürlich gibt es da auch noch Möglichkeiten, zielgerichtet mit Endokrin zu kombinieren. Das wäre auch noch eine Maßnahme, die man hier diskutieren könnte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen zu diesem Komplex? Sonst würde ich mich gerne den von der AkdÄ vorgetragenen Kritikpunkten bzw. Fragestellungen zum Studiendesign und der Studienpopulation in der EMILIA-Studie zuwenden, weil das ja auch für die Aussagewahrscheinlichkeit wichtig ist, die dann hier am Ende einer Bewertung stehen wird.

Herr Professor Ludwig und Herr Paulides, Sie hatten im Wesentlichen für die AkdÄ vorgetragen, dass eine Unterteilung in Subgruppen entsprechend dem Hormonrezeptorstatus bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse fehle, dass die Studienpopulation hinsichtlich des allgemeinen Zustandes und des medianen Alters nur bedingt repräsentativ sei und sich deshalb die Frage stelle, in welchem Umfang das auf den Versorgungsalltag übertragen werden könne. Als dritten Punkt hatten Sie aufgeführt, dass ein relevanter Anteil von Patientinnen vor oder nach dem Progress unter der Submedikation eine weitere im Protokoll nicht definierte Krebstherapie erhalten habe, was dann natürlich auch zu entsprechenden Verzerrungen führt. – Vielleicht können Sie diese Punkte noch ein bisschen ausführen, weil sie ganz wichtig für die von uns vorzunehmende Bewertung sind.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit, diese Punkte hier noch ein bisschen zu erläutern. Zunächst will ich aber vorausschicken, dass das kein spezifisches Problem dieser Studie ist, sondern ein generelles Problem, das man in onkologischen Zulassungsstudien findet. Es ist sehr bedauerlich, dass die Einhaltung der Vorgabe, die eigentlich vor einigen Jahren auf europäischer und amerikanischer Ebene gemacht wurde, dass man zumindest zwei unabhängig voneinander durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien hat, um Nutzen bzw. Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen, in der onkologischen Szene weiterhin eine Rarität ist.

Zunächst: Es handelt sich – das wird, glaube ich, niemand bestreiten – um ein sehr heterogenes Kollektiv. Die Selektion, die in onkologischen Studien regelmäßig stattfindet, hat auch hier stattgefunden. Das mediane Alter ist 53 Jahre, es sind nur Patientinnen im ECOG 0 und 1 in einem sehr guten Allgemeinzustand eingeschlossen, was die Versorgungsrealität nur sehr bedingt widerspiegelt.

Wir haben bei der Analyse der Daten Informationen vermisst, ganz eindeutige Informationen, oder zumindest in der uns zur Verfügung stehenden Zeit von drei Wochen, die den Hormonrezeptorstatus in diesen verschiedenen Untergruppen klar angeben.

Wir waren erfreut, dass man sich vonseiten von Roche bemüht hat, die patientenberichteten Symptome, also Patient-reported Outcomes, zu erfassen. Uns erscheint aber – das müssen wir mit Bedauern sagen – weder die Repräsentativität dieser Umfrage noch die Validität ausreichend.

Ein weiteres Manko ist – auch das natürlich nicht nur auf diese Studie bezogen, sondern generell –, dass über derartige Untersuchungen nicht in der relevanten Publikation, dem *New England Journal of Medicine,* berichtet wird, sondern nur in einer kleineren Publikation, die zudem noch vom pharmazeutischen Unternehmer mehr oder weniger finanziert wurde, in *Cancer*. Wenn man sich die genauer anschaut, dann sieht man, dass halt nur ein Teil der Patientinnen überhaupt hinsichtlich dieser Patient-reported Outcomes untersucht wurden und dass die Validität des verwendeten Instrumentes von Fachleuten zumindest infrage gestellt wird. Allerdings ist dieser Punkt natürlich im Zusammenhang mit dem nachgewiesenen eindeutigen Überlebensvorteil, wenn man ihn so akzeptiert, für mich eher sekundär; denn

wenn man in einer onkologischen Studie eine Verbesserung des Überlebens zeigt, dann besitzen die Patient-reported Outcomes einen geringeren Stellenwert, als wenn man nur – so sage ich es einmal – ein progressionsfreies Überleben verlängert. Aber trotzdem: Die Aussagekraft dieser Teilskala TOI-PFB des FACT-B-Bogens halte ich für begrenzt und habe mich auch mit Kollegen, die sich mit Lebensqualitätsmessungen beschäftigen, entsprechend darüber verständigt. Außerdem ist natürlich in einer unverblindeten Studie das Verzerrungspotenzial derartiger Bewertungen sehr hoch.

Wir haben noch einen aus unserer Sicht sehr wichtigen Kritikpunkt hinsichtlich der statistischen Auswertung. Dazu würde ich gerne an Herrn Paulides das Mikrofon übergeben. Es ist nach meiner Einschätzung und nach meiner Kenntnis der Studienlage sehr ungewöhnlich, dass man in einer laufenden Studie einen zweiten co-primären Endpunkt einführt. Ursprünglich war die Studie auf PFS gepowert. Während der laufenden Studie hat man dann das Gesamtüberleben als zweiten sogenannten co-primären Endpunkt eingeführt. Das hat durchaus Auswirkungen; dazu wird sich das IQWiG sicherlich auch noch äußern. Wir haben mit den Biometrikern, die uns in der Kommission beraten, diesen Punkt sehr gründlich diskutiert. Herr Paulides wird das kurz darstellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Paulides.

Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Die uns beratenden Biostatistiker haben einige Unklarheiten in der EMILIA-Studie aufgezeigt. Das erste Problem ist die Einführung von Overall Survival als zweitem primären, also co-primären Endpunkt während der laufenden Studie. Dann wurde praktisch ungeplant eine Zwischenanalyse eingefügt, und am Ende haben wir im Prinzip die Auswertung einer Subgruppe, nämlich die der Patientinnen mit Anthrazyklin-Vorbehandlung, um die Unterschiede zum Vergleichsarm, also zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, aufzuzeigen. In der Zusammenschau dieser Konstellation und angesichts der Unklarheiten auch bezüglich der Auswertung ist uns nicht ganz klar, ob man diese Analysen konfirmatorisch ansehen kann. Wir denken, dass diese Analysen eigentlich nur als explorativ angesehen werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU dazu Stellung nehmen? – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank für diese Ausführungen. Es sind jetzt verschiedene Punkte genannt, und ich versuche, sie noch einmal zu wiederholen, damit wir sie dann entsprechend abarbeiten und Stellung nehmen können.

Da ist zum einen die Frage hinsichtlich der Validität der Patient-reported Outcomes, zum anderen die Frage, inwieweit das der Versorgungsrealität entspricht, zum Dritten ging es um den Hormonrezeptorstatus, zum Vierten um die Statistik, und da um die Frage zweiter Endpunkt, die Power-Situation, die Einführung des co-primären Endpunktes und Umgang mit der Zwischenanalyse bzw. der Subgruppe Anthrazykline. Das wären aus meiner Sicht die Punkte. – Herr Knoerzer würde anfangen, und dann machen wir die anderen Punkte weiter.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich fange, kaum überraschend, als Statistiker mit den methodischen Fragen an. Ich würde vielleicht mit einem Punkt anfangen, Herr Paulides, den Sie nur gestreift haben, der mir aber für diese Diskussion wichtig erscheint, und zwar: Wel-

che Population aus dieser Studie schauen wir uns eigentlich an, jetzt einmal ganz unabhängig davon, welche zVT gewählt wird? Es geht ja ein bisschen in die Richtung Ihres letzten Punktes, Herr Paulides, nämlich um die Anthrazyklin-Vorbehandlung in dieser Subgruppe.

Wir haben uns sehr viel Mühe gemacht, um zu schauen: Unterscheiden sich die beiden Gruppen, die mit Anthrazyklin-Vorbehandlung und die ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung, hinsichtlich der Effekte, die wir in der Studie beobachten, das, was man auf Neudeutsch als Effektmodifikation bezeichnet. Wir haben alle Endpunkte durchgeguckt und haben alle Interaktionstests bewertet, um festzustellen: Diese beiden Subgruppen unterscheiden sich in dieser Studie nicht, also unabhängig davon, ob Sie die der Patientinnen mit Anthrazyklin-Vorbehandlung angucken oder jene derjenigen ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung. Die Ergebnisse sind so ähnlich, dass wir unsere Analyse, unsere Bewertung – unabhängig, wie gesagt, von der zVT – auf die Gesamtpopulation stützen können. Herr Paulides, ich fange jetzt an, Ihre Punkte quasi von hinten abzuarbeiten. So, das war der erste Punkt.

Der zweite Punkt war die „ungeplante Zwischenanalyse“; so hat es die EMA unglücklich formuliert. Vielleicht fange ich einmal damit an, wie denn so eine klinische Studie läuft. Man wählt einen primären Endpunkt. In den Diskussionen mit den Behörden kann es dann immer zu Zeitpunkten, zu denen niemand die Daten kennt, dazu kommen, dass die Behörde zum Beispiel sagt: Na ja, eigentlich wären wir froh, wenn wir eben neben PFS auch noch OS sehen würden. – Dann würde man zu einem Zeitpunkt zu dem, wie gesagt, keiner die Daten kennt, ein Verfahren wählen, um eventuell einen weiteren sehr harten Endpunkt einzuführen – in unserem Fall das Overall Survival. Jetzt hängt viel davon ab, ob man das methodisch ordentlich gemacht hat. Man muss deshalb dafür sorgen, dass der Fehler, den wir machen – den kennen wir ja alle, den Fehler 1. Art –, nicht größer wird als das, was man immer will, diese legendären 5 Prozent. Wir haben jetzt in dieser Studie über ein – so heißt es technisch – hierarchisches Testprinzip dafür gesorgt, dass dieser Fehler 1. Art nicht unnötig größer wird. Insofern ist das alles lege artis. Dann kam die erste Analyse vom PFS, die finale, und da war ja ohnehin eine Interimsanalyse für OS geplant, wie gesagt: alles präspezifiziert, alles geplant. Dann hat sich eben herausgestellt, dass der OS-Benefit – ich sage es einmal so – sehr groß ist. Hätten wir eine andere Stopping Boundary gewählt – da gibt es eine ganze Reihe; wir haben jetzt quasi die schärfste gewählt, die gegen uns steht –, dann wäre diese Studie bereits zu diesem Zeitpunkt auch vor OS beendet worden.

Vor dem Hintergrund waren dann alle Behörden und alle Patientinnen natürlich in Sorge, wie lange sie auf einem Arm bleiben sollen, der so deutlich unterlegen ist, und die Bitte war: Macht eine frühere zweite Analyse, um uns ein Cross-over zu ermöglichen. Stellen Sie sich vor, jemand von Ihnen wäre im Vergleichsarm und Sie wüssten, Sie hätten ein um 30 Prozent geringeres Versterberisiko im anderen Arm. Also ging es darum, zu schauen, ob wir das methodisch sauber abbilden können. Wie hat man es jetzt gemacht? Man hat quasi die finale Analyse nach vorne gezogen, wenn man so möchte, wieder unter Beachtung dessen, dass der Fehler 1. Art nicht aufgebläht wird, und wir wurden jetzt, wenn Sie es so beschreiben wollen, dafür gestraft, dass wir die finale Analyse auf einem zehnfach verringerten Alpha-Niveau testen mussten. Das lief eben sehr gut und war eigentlich etwas, was man in onkologischen Studien gar nicht so selten sieht. Insofern bin ich nicht ganz dabei, wenn Sie sagen: Das war ungeplant oder sonst irgendetwas. Das ist ein Verfahren, das man regelmäßig macht. Wichtig ist, dass man das methodisch sauber macht. Wir haben versucht, es so abzubilden, dass man sagen kann: Die ganze statistische Analyse ist ordentlich dargestellt. – Wenn es unklar ist, was ich jetzt erzähle, dann fragen Sie einfach nach.

Ich habe jetzt versucht, die Einführung von OS darzustellen und darzulegen, warum wir eine zweite Zwischenanalyse gemacht haben. Ich habe versucht, darzustellen, dass das den Regeln, wie man in solchen Studien vorgeht, völlig entspricht. Wir könnten jetzt darüber streiten, warum wir eine so konservative Abbruchregel gewählt haben; da könnte man sagen, wir hätten vielleicht eine weniger strenge wählen müssen. Dann wäre gleich in der ersten Analyse alles vorbei gewesen. Aber deswegen die Studie zu diskreditieren, kommt mir ein wenig – ich sage es einmal so – straff vor.

Noch ganz kurz zu den PROs: In dieser Studie haben wir den FACT-B gewählt. Wir haben das ganz normal ausgewertet. Herr Ludwig, ich kenne natürlich diesen Artikel. In seinen Analysen wird der Zeitverlauf beschrieben, also wie viele Patientinnen zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. Wir haben aber in der finalen Analyse eine – wieder auf Neudeutsch – Repeated-Measurements-Analyse gemacht; das heißt, jede Patientin mit jedem Fragebogen zu jedem Zeitpunkt wurde erhoben. Wenn Sie das machen, dann stellen Sie fest, dass etwa 436 von – – Also, es haben ja nicht alle Patientinnen in Baseline einen Fragebogen ausgefüllt. Aber die, die einen ausgefüllt haben, machen etwa 96 Prozent derer aus, die in der Analyse sind. Insofern sehe ich eigentlich nicht, dass das zu wenige für die finale Repeated-Measurements-Analyse sind. Ich gebe Ihnen aber natürlich recht, Herr Ludwig: Bei offenen Studien, bei PROs ist das Verzerrungspotenzial immer da. Da ist nichts zu vertun.

Dann zur Versorgungsrealität: Sie haben zu Recht gesagt: Die Patientinnen sind bei uns jünger. – Unsere Sicht auf die Dinge ist an der Stelle, dass durch Screening und die enge Nachverfolgung die Patientinnen sukzessive ohnehin immer jünger werden. Insofern bilden wir ab, was kommen wird.

Zu dem generellen Punkt „zweite unabhängige Studie“: Das ist immer ein bisschen schwierig. Spätestens dann, wenn die erste Studie einen Riesenvorteil für die neue Medikation zeigt, wird es schwer, Patienten zu finden, die sich weiterhin auf den Vergleichsarm randomisieren lassen wollen.

Meine Ausführungen zur Methodik waren jetzt etwas länglich. Ich hoffe, das hat gepasst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Pintoffl, dann Herr Paulides noch einmal dazu.

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): Ergänzend zu dem, was Herr Knoerzer ausgeführt hat, zum Alter der Patientinnen in der EMILIA-Studie: 53 Jahre im Median, in der Versorgungsrealität aber über alle Gruppen des Mammakarzinoms knapp 64 Jahre, bei HER2-positivem Mammakarzinom jünger, um die 59 Jahre. Die größte Häufung der malignen Erkrankungen liegt zwischen 50 und 75 Jahren; das ist allen bekannt. So viel zum Alter.

Der zweite Punkt war der Hormonrezeptorstatus: 55 Prozent Hormonrezeptor-positiv in der EMILIA-Studie, in der Realität 53 Prozent. Da sehe ich auch keine Abweichung.

Bezüglich der anderen Parameter – wir haben das natürlich alles geprüft –, BMI, Menopausenstatus, Vortherapien, sehen wir keine Divergenz der Studie zu der Behandlung der Patientinnen in der Versorgungsrealität.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Scherer, dann Herr Paulides, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Ergänzend noch zum Thema Lebensqualität. Wir haben den FACT-B TOI-PFB ausgewertet. Der misst das körperliche Wohlbefinden, das funktionale Wohlbefinden und inkludiert die brustkrebsspezifische Subskala. Das ist ein validiertes Instrument. Dieses Instrument wird bevorzugt, weil es sich bei der wissenschaftlichen Untersuchung gezeigt hat, dass es präziser, sensitiver und vorhersehbarer die Ergebnisse voraussagt als der FACT-B, mit dem wir gemessen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Paulides, Frau Teupen, Frau Wieseler, Herr Ludwig.

Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Vielen Dank für diese Ausführungen. – Wir versuchen natürlich nicht, die Studie zu diskreditieren. Wir versuchen, die Daten objektiv zu bewerten. Das Problem war, dass in den eingereichten Daten diverse Dinge nicht so klar formuliert waren. Wir haben Sorge, dass der Alpha-Fehler unter diesen Umständen noch kontrolliert war. Es ist uns ganz klar, dass Sie Auflagen der Zulassungsbehörden erfüllen mussten. Aber trotzdem müssen wir das alles objektiv bewerten.

Eine Frage bleibt noch übrig. Wir haben hier jetzt eine Subpopulation bewertet mit wenigen Patientinnen. Reichen diese noch aus, um die konfirmatorische Analyse zu untermauern? – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Direkte Antwort dazu, Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Es gilt natürlich die normative Kraft des Faktischen. Sie sehen ja die Ergebnisse. Ich persönlich – das ist der erste Teil meiner Antwort – würde es eigentlich lieber sehen, dass wir unabhängig von der zVT versuchen, die Gesamtpopulation anzuschauen. Wir haben ja über die fehlende Effektmodifikation – das war das, was ich am Anfang dargestellt habe – gezeigt, dass die beiden Subgruppen sehr analog im Hinblick auf das Ergebnis in den Endpunkten sind. Wir können guten Gewissens die Subgruppen zusammenfassen, und dann gelten natürlich alle Annahmen aus der Planung der Studie. – War das die Antwort?

(Herr Dr. Paulides (AkdÄ) nickt)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Frau Teupen, Frau Wieseler, Herr Ludwig.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage zu den drei Subskalen des FACT-B. Ich habe Sie, glaube ich, richtig verstanden, Frau Scherer, dass Sie sagen, dass auch diese drei Subskalen für dieses Krankheitsbild validiert sind.

Noch einmal zurück: Sie haben ja auch eine Effektmodifikation bei den Lebensqualitätsdaten hinsichtlich der Ethnie. Meine Frage: Sind dann auch die Fragen eventuell kultursensibel gemacht worden? Ich glaube, die Aussage bezog sich nur auf kaukasische Patienten.

Können Sie vielleicht, weil sich der Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ja auch vor allem auf diesen Punkt bezieht, noch etwas zur Verblindung sagen? Sie selbst als Hersteller sagen ja: Dieser Endpunkt wäre dann als einziger hoch verzerrt im Gegensatz zu anderen Endpunkten. Vielleicht können Sie das noch ein bisschen ausweiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Scherer zur Antwort.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Dann sage ich zuerst etwas zur Verblindung, zur Verzerrung. Wir vergleichen hier eine intravenös verabreichte Therapie mit einer oralen Therapie. Das sind drei Tabletten morgens und drei Tabletten abends. Das könnte man theoretisch verblinden, das setzt Double-Dummy-Design voraus; das ist hochaufwendig. Dann muss man Patienten finden, die mitmachen. Bei dem sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil, was existiert, wäre aber davon auszugehen, dass es sich am Ende über die Nebenwirkungen für erfahrene Prüfer teilentblindet. Insofern ist die Verblindung sehr aufwendig, es wäre wahrscheinlich schwierig für die Patienten, mitzumachen, und wäre auch keine ganz sichere Lösung für diese Frage. Wir haben an der Stelle, glaube ich, für die Patientinnen die beste Variante gewählt. – Beantwortet das Ihre Frage zur Verblindung?

(Frau Teupen nickt)

Dann war noch eine zweite Frage zur Ethnie. Da denken wir: Ja, da gibt es ein Ergebnis für die Kaukasier über den Fragebogen. Der Bogen ist natürlich kulturspezifisch adaptiert. Es gibt auch keine medizinische Rationale, warum sich das jetzt bei den Kaukasiern unterscheiden sollte. Dazu möchte aber mein Kollege noch etwas sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Frau Teupen, da schließt sich jetzt auf die allerliebenswürdigste Art und Weise die Frage von Herrn Paulides. Wir befinden uns in einer Subgruppenanalyse einer Teilpopulation, wo wir diese Interaktion mit den Ethnien sehen. Gehen Sie auf die Gesamtpopulation – ich fange jetzt nicht schon wieder damit an, aber Sie haben es ja gehört: Ich bin dafür, dass man es so macht –, dann würden Sie das nicht mehr sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich hätte noch zwei Punkte, um die Eingaben von Ihnen, Herr Ludwig, und die der AkdÄ noch einmal zu kommentieren.

Zum einen bezüglich der Patientenpopulation. Da steht ja immer im Raum: nicht repräsentativ, und es wird gefragt: Wo sind die schwerer Erkrankten? Da ist uns wichtig, festzuhalten, dass wir zwei Phase-II-Studien hatten, die ECOG 2 und 3 mit beinhaltet hatten, zweimal ca. 110 Patienten. Darin sind um die 3 Prozent Patientinnen, die einen höheren ECOG-Status haben, aber es hat sich eben auch gezeigt, dass diese Patientinnen relativ schwer zu rekrutieren sind. Von daher hat man sich bei der finalen Studie dazu entschlossen, auf ECOG 0 und 1 zu fokussieren. Unser Verständnis ist auch, dass das die Majorität der deutschen Brustkrebspatientinnen auch im metastasierten Setting abbildet. ECOG 2 und größer kommt nur in sehr kleinen Anteilen vor; wir reden von 15 Prozent oder wie auch immer, das könnten auch 20 Prozent sein. Vielleicht kann das Herr Lux gleich noch einmal kommentieren.

Ganz kurz zu einem anderen Punkt, und zwar aus meiner Sicht zum Abbilden der Validität des Studiendesigns. Wir hatten hier im Haus die Diskussion zu Zellboraf® – Sie erinnern sich –, um die frühzeitig beendete Studie wegen der hohen Effektivität. Wir hatten ja hier genau die gleiche Situation, dass ein frühes Cross-over gemacht wurde. Da sind wir ja auf das Haus zugegangen und haben einen entsprechenden Briefwechsel gehabt, ob das Haus eigentlich zustimmt, dass wir die Studie frühzeitig beenden bzw. ein Cross-over ermöglichen würden und dann entsprechend eine finale OS-Analyse fahren. Da haben Sie uns im September 2012 entsprechend geschrieben, diesen Alpha-Spending-Function-Ansatz gewürdigt und gesagt: Vor diesem Hintergrund erscheint das methodische Vorgehen prinzipiell adäquat

für die Durchführung so einer Interimsanalyse, natürlich vorbehaltlich einer genaueren Prüfung. – Aber diese Vorgehensweise war Ihnen bekannt. Das hatten wir extra abgestimmt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Jetzt der Reihe nach: Frau Wieseler, Herr Ludwig, Herr Wörmann und Herr Lux. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal kurz zu der Lebensqualitätsskala Stellung nehmen. Sie haben den FACT-B eingesetzt und dann ausschließlich eine Subskala des FACT-B ausgewertet. Zunächst einmal ist es bedauerlich, dass Sie nicht die gesamte Skala ausgewertet haben; Sie legen also kein Ergebnis für die gesamte FACT-B-Skala vor. Wir haben trotzdem die Auswertung dieser Subskala akzeptiert, weil diese Auswertung eben im Protokoll präspezifiziert ist. Das ist grundsätzlich ein Vorgehen, das uns methodisch adäquat erscheint. Gleichzeitig möchte ich darauf hinweisen – das haben wir in unserem Bericht auch beschrieben –, dass Sie mit dieser Subskala nicht die gesamte gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden, sondern eben nur den Teil, den diese Subskala zeigt, also die physisch-funktionale Komponente, aber nicht die gesamte Lebensqualität, die Sie mit dem Gesamtfragebogen hätten zeigen können. Wie gesagt, grundsätzlich methodisch adäquat, aber schade, dass wir deshalb nur einen Teilaspekt der Lebensqualität hier beschreiben können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Ludwig, Herr Wörmann, Herr Lux, Frau Nahnhauer.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): In den Antworten auf unsere Punkte sind ein paar Begriffe gefallen, die ich gerne richtigstellen möchte.

Zunächst: „Repräsentativität“ bezog sich ausschließlich auf die Ermittlung der Patient-reported Outcomes. Ich werde dazu noch etwas sagen.

„Diskreditierung“ haben wir, glaube ich, schon korrigiert. Das war vielleicht auch nicht ganz ernst gemeint. Es geht uns hier um eine sachliche Diskussion über Anmerkungen von Biometrikern, die uns beraten haben und die, glaube ich, nicht in irgendeiner Form polemisch sind, sondern durchaus Fragen aufwerfen, die sich in diesem Zusammenhang stellen.

Ganz kurz noch einmal zu den Patient-reported Outcomes. Mir ist durchaus bewusst, dass der FACT-B-Bogen verwendet wird; Frau Wieseler hat das ja eben noch einmal richtiggestellt. Es geht um die Teilskala. Ich persönlich sehe es in diesem Punkt etwas anders als Frau Wieseler. Ich glaube, dass die Teilskala, die sich mit Symptomen, also wirklich den Patient-reported Outcomes beschäftigt, in der Onkologie relevant ist, relevanter als eine gesamte Lebensqualitätsabfrage. Wir haben ja in den Anhörungen in den letzten Monaten hier erlebt, dass es viel zu selten gemacht wird. Meine Kritik bezog sich darauf, dass aus meiner Sicht diese Teilskala nicht validiert ist. Wenn es gute Arbeiten gibt, die die Validierung zeigen, wäre ich daran interessiert, dass man sie mir zuschickt.

Der nächste Punkt: Es geht nicht darum, wie viel Prozent den Fragebogen am Anfang ausgefüllt haben, sondern die Kritik bezog sich auf das Ausfüllen des Fragebogens im Verlauf. Wenn man in die *Cancer*-Arbeit hineingeht, sieht man, dass dort die Werte nicht mehr bei 90 Prozent, sondern teilweise deutlich unter 80 Prozent lagen. Das ist, glaube ich, doch sehr wichtig, soweit es überhaupt aus dieser Publikation ersichtlich war. Ich sagte ja vorhin schon: In der Publikation des PRO-Trials finden sich diesbezüglich leider überhaupt keine verwertbaren Aussagen.

Dritter Punkt: Den Begriff „Repräsentativität“ habe ich bei dem Studienkollektiv nicht gebraucht, sondern ich habe gesagt, Sie haben sich ein selektiertes Patientenkollektiv angeschaut. Der Kollege von Roche hatte offensichtlich bewusst nicht auf den Allgemeinzustand abgehoben. 0 und 1 ist halt ein guter Allgemeinzustand, und in der Gruppe der Teilpopulation B waren nicht die Mehrheit 1, sondern die Mehrheit 0, also in einem sehr guten Allgemeinzustand. Ob das dann ohne Weiteres auf die Versorgungsrealität übertragbar ist, wage ich zu bezweifeln. Dazu können sich ja die Fachgesellschaften noch äußern. Ich denke, es ist eindeutig ein selektiertes Patientenkollektiv, und die Übertragbarkeit auf die Patienten, die wir täglich in der Klinik oder in der Praxis sehen, ist nicht ohne Weiteres gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu Herr Pintoffl, und dann geht es weiter mit Herrn Wörmann, Herrn Lux, Frau Nahnhauer, Herrn Mayer und Frau Müller.

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): Ganz kurz die direkte Antwort zum ECOG. In der Versorgungsrealität, in den Registern, die wir uns angeschaut haben, haben 80 bis 90 Prozent der Patientinnen mit Vorbehandlung ECOG von 0 bis 1. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ein Teil der Punkte, den die AkdÄ gemacht hatte, sind schon dargestellt. Die ersten beiden Punkte unterschreibt jeder. Eine zweite Studie wäre immer gut. Das ist ein grundsätzliches Problem. Ich weiß allerdings nicht, ob wir das in jeder Diskussion jetzt anführen müssen.

Zur Selektion: Ja, ich denke schon, dass eine kleine Selektion da ist. Allerdings trifft das hier auch den Vergleichsarm. Wenn wir eine deutlich ältere Patientengruppe mit Lapatinib/Capecitabin behandelt hätten, dann würden wir erheblich mehr Nebenwirkungen in dem Arm sehen. Deshalb weiß ich nicht, ob es bei dieser Vergleichstherapie wirklich klug wäre, ältere Patientinnen zu nehmen. Man müsste dann wahrscheinlich eine andere Vergleichstherapie nehmen, zum Beispiel Best Supportive Care oder eine Therapie nach Wahl der Ärzte. Man könnte keine nebenwirkungsbeladene Therapie nehmen, gerade weil Diarrhö dann ein großes Problem werden würde.

Zu den Patient-reported Outcomes: Relativ zu den Verfahren, die hier verhandelt werden, und verglichen mit vielen anderen Studien und Verfahren, die wir hier hatten, ist das, was hier für die Patient-reported Outcomes geleistet worden ist, im oberen Drittel anzusiedeln, wie ich finde. Auch ich glaube, dass das noch nicht das Optimum ist, was man erreichen kann; aber zumindest sind schon einmal Daten mit relativ hoher Zahl und relativ guter Akribie erhoben worden.

Beim letzten Punkt, Herr Ludwig, würde ich Ihnen sehr zustimmen wollen. Ich glaube, die Überlebenszeit ist hier ein kritischer Punkt. Wir diskutieren ja oft, ob Überlebenszeit der richtige Endpunkt ist. Hier haben Patientinnen 2 bis 2,5 Jahre gelebt. Wenn jetzt nur PFS dagewesen wäre, hätten wir gesagt, Überlebenszeit ist deswegen nicht relevant, weil ja noch so lange Zeit nach dem Progress war, in der sie irgendetwas anderes bekommen haben. Jetzt haben wir hier auf einmal Überlebenszeit, jetzt finden wir das toll und sind nicht mehr kritisch. Ich glaube, trotzdem wäre es gut gewesen, die progressionsfreie Zeit danach zu sehen und auch in die Postprogressionstherapie aufzunehmen, was an anderen Medikamenten noch gegeben wird.

Sie haben hier Pertuzumab schon verhandelt. Pertuzumab ist nur für die Erstlinientherapie zugelassen. Trotzdem ist es auch in der Zweitlinientherapie wirksam. Wir wissen das aus Phase-II-Studien. Es gibt also schon auch Alternativen für die Therapie. Deswegen haben wir die Überlebenszeitverlängerung nicht ganz so hoch gehängt, sondern finden die anderen Kriterien wichtiger: deutlichere Remissionsrate, deutliche Verbesserung von Lebensqualität, soweit erfassbar, und immerhin bzw. zumindest ein Drittel längere progressionsfreie Überlebenszeit. Wir haben nicht das Wort „riesig“ für eine solche Veränderung nehmen wollen – das ist hier unangebracht –, das ist aber, wie ich glaube, eine deutliche Verbesserung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lux bitte.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Ich habe drei kurze Punkte. Erst einmal noch ein Aspekt zu Ihrem Argument zur Verblindung. Als klinisch tätiger Arzt hätte ich, auch wenn die Studie verblindet gewesen wäre, nach spätestens drei bis vier Wochen genau gewusst, in welchem Arm die Patientin ist. Das ist die klinische Erfahrung, was die Nebenwirkungen angeht.

Die zweite Sache: Ist die Studie repräsentativ, was den ECOG angeht, den Allgemeinzustand? Hier muss ich aus klinischer Erfahrung sagen: Die Patientinnen, die in der ersten Therapielinie Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapien erhalten, sind sehr lange stabil. Wenn sie dann einen Progress zeigen, dann meistens in der Bildgebung, seltener durch Symptomatik; sie sind also vom Allgemeinzustand noch relativ gut, wenn sie in die zweite Linie eintreten. Eine andere Sache ist der ECOG selbst – unabhängig von der Studie. Der ECOG ist einfach sehr subjektiv. Er wird von den Ärzten klassifiziert, und häufig ist es so, dass ECOG-Patienten mit ECOG 0 eigentlich 1 wären und 1er 2er wären. Das muss man auch noch mitberücksichtigen.

Die dritte Sache betrifft die patientenrelevanten Outcomes. Ich will jetzt kein Fass aufmachen, aber ich habe einmal in der AGO herumgefragt, und alle Mitglieder, die ich befragt habe, sehen PFS, also progressionsfreies Überleben, auch als patientenrelevanten Endpunkt, weil die Patientinnen im Falle einer Progression deutliche Veränderungen und Einbußen erleben sowohl in der Lebensqualität als auch vom Management der neuen Therapie, bezüglich Hoffnung bzw. Depression etc. Somit sehe ich in Vertretung für die AGO und die DGGG das auch als patientenrelevanten Endpunkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lux. – Frau Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Ich habe mehrere Fragen. Zum einen ist Overall Survival, so wie der EPAR es ausführt, eine Interimsanalyse, bezogen auf eine kleine Gruppe, und Sie haben Auflagen, wenn ich das richtig interpretiere, Daten nachzuliefern bzw. zum Abschluss zu bringen. Damit ist die erste Frage für mich: Bis wann?

Die zweite Frage betrifft die Nebenwirkungen. Sie haben ja Lebensqualität in den Vordergrund gestellt. Könnten Sie etwas zu Blutungen, zu Auswirkungen auf die Lunge, Auswirkungen auf die Leber, Neutropenie und was auch immer mir noch einfällt ausführen?

Die dritte Frage ist: Inwieweit haben Sie Schulungsmaterial an die Ärzte verteilt? Haben Sie Rückmeldungen, dass es zu fehlerhafter Anwendung gekommen ist? In der Fachinformation wird ja mehrmals fettgedruckt darauf hingewiesen, dass man das Etikett zu lesen hat. – Danke.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Frau Nahnhauer, geben Sie mir ein klein wenig Kredit. Dann würde ich erst Herrn Ludwig die Antwort geben.

(Frau Dr. Nahnhauer: Schwer!)

– Einen ganz kleinen. – Ich möchte mit für das „diskreditiert“ entschuldigen. Ich habe, wie Sie ja gemerkt haben, nach einem Wort gesucht und dann offenbar das falsche gegriffen.

Das Zweite ist: Sie haben recht. Über die Zeit verlieren wir antwortende Patientinnen bei dem Quality of Life; das ist leider nicht verwunderlich. Die Patientinnen versterben, sie sind zum Teil lost to follow-up. Was die Analyse, die wir gewählt haben, macht, ist, dass jede Patientin, die einen Baseline-Wert hat, zu jedem Zeitpunkt, an dem wir Werte haben, berücksichtigt wird. Das macht die Repeated-Measurement-Analyse. Insofern ist der Zeitkurs – Neudeutsch heißt das Ding Time Course –, den Sie in der Publikation sehen, richtig. Aber er bildet eben nicht die Analyse ab, auf deren Basis wir die Schlussfolgerung gezogen haben. Da haben wir quasi jeden Visit zu jeder Patientin mitberücksichtigt. Das war das. Danke für den Kredit.

Es kommt tatsächlich eine weitere Analyse für OS, das ist aber eine vollständig exploratorische. Die Studie ist aus konfirmatorischer Sicht mit dem zweiten Datenschnitt bzw. der zweiten Interimsanalyse für OS klinisch beendet. Das machen wir bei onkologischen Studien immer so. Die Patientinnen werden zwar zu Ende verfolgt, dass man einfach sieht, was da noch passiert ist, aber nach dem zweiten Datenschnitt – wie gesagt: klinisches Ende – war dann auch Cross-over erlaubt. Das ist dann insofern nur noch exploratorisch festgehalten.

Jetzt noch ganz kurz zu dem Punkt, den ich nicht ganz verstanden habe. Sie haben gesagt, wir hätten es nur für eine kleine Subgruppe gemacht. In meiner Wahrnehmung und in der Studie haben wir es quasi ganz lege artis insgesamt ausgewertet.

Frau Dr. Nahnhauer: Der EPAR führt aus, dass Sie es auf der Basis der Interimsanalyse gemacht haben. Mein Punkt war, dass damit die Daten begrenzt sind.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Jetzt habe ich es verstanden. Es ist keine Teilpopulation, sondern es sind weniger Events; das ist tatsächlich richtig. Es ist klar: Je früher man die Analyse macht, desto weniger Events hat man. Dafür gibt es eine Strafe, wenn Sie es so möchten; das nennt man diese Alpha-Spending-Function. Man muss eben sehr viel größere Effekte zeigen, um mit etwas weniger Events ausreichende Aussagesicherheit zu haben. So, jetzt hab ich’s.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Nahnhauer?

Frau Dr. Nahnhauer: Ich hatte gefragt, bis wann die neuen Daten vorliegen.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Zum einen, Frau Nahnhauer, ist noch wichtig, dass wir deswegen vor dem Cross-over und dieser Interimsanalyse den G-BA angeschrieben hatten; das ist diese Diskussion mit dem Schreiben von 2012, die ich zitiert habe.

Zum anderen ist es die finale Analyse, auch mit den Zulassungsbehörden, auf die wir hier rekurriert haben und auf die wir das Dossier aufgebaut haben. Der explorative Datensatz, den Sie nennen, ist meines Wissen im November 2014 fällig. Wichtig in diesem Raume ist natürlich noch: Das sind explorative Daten, und meines Wissens ist der G-BA ja an randomi-

siert kontrollierten Daten interessiert, sodass das, wie ich denke, die Entscheidung hinsichtlich Befristung oder wie auch immer nicht entsprechend beeinflussen sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnhauer, haben Sie noch weitere Nachfragen? Sie hatten ja noch nach Blutungen, Nebenwirkungen und sonstigen Dingen gefragt. Dazu habe ich nichts gehört. – Ja, Herr Pintoffl.

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): Das würde dann mit Ihrer Erlaubnis ich übernehmen. – Wir haben in der EMILIA-Studie im T-DM1-Arm signifikant weniger Nebenwirkungen ≥ Grad 3; das konnten Sie dem Dossier der Publikation entnehmen. Sie hatten außerdem nach Hepatotoxizität, Blutungen, Thrombozytopenie gefragt.

Hepatotoxizität haben wir tatsächlich 32 Prozent im T-DM1-Arm. Das ist signifikant höher als im Vergleichsarm. Das waren zum größten Teil Grad-1- und Grad-2-Ereignisse. Wir haben lediglich 9 Prozent Grad-3- und zwei Patienten, die ein Grad-4-Ereignis hatten, eine Patientin allerdings nach einem Cross-over zu Capecitabin/Lapatinib.

Thrombozytopenie war auch signifikant erhöht im Arm mit T-DM1, auch hier meistens Grad-1- und Grad-2-Ereignisse, knapp 14 Prozent ≥ Grad-3-Ereignisse. Insgesamt mussten 5 Patientinnen eine Thrombozyten-Transfusion im T-DM1-Arm in der Studie aufgrund ihrer Thrombozytopenie bekommen.

Bezüglich der Blutungen: auch hier signifikant mehr Grad-1- und Grad-2-Blutungen im T-DM1-Arm, lediglich eine Grad-4-Blutung. Das war eine GI-Blutung, die allerdings nicht mit einer Thrombozytopenie zusammenhing. So viel zu diesen Nebenwirkungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu bitte Frau Lüftner und dann Frau Nahnhauer.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde das gerne noch einmal in die Versorgungs- und Alltagssituation bringen. Diese Therapie ist extrem gut verträglich. Was Sie hier geschildert bekommen – Transaminasenerhöhungen, Thrombozytopenien – sind Laborparameter, die die Patienten subjektiv nicht spüren. Im Allgemeinen merken die Patientinnen von dieser Therapie schlichtweg einfach gar nichts. Meine älteste Patientin ist 84 Jahre alt und hat mich gefragt, ob ich sie wirklich behandle. Das ist der Standard und nicht die Ausnahme. Insofern ist hier der Schulterschluss mit den Gedanken zum ECOG, und man muss sagen: Die meisten Patientinnen in der Zweitlinientherapie haben ECOG 0 und 1. Aber selbst, wenn jemand eine 2 hätte, dann würde er sich geradezu für diese Therapie qualifizieren; das würde es nicht ausschließen, weil es gut verträglich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnhauer, Nachfrage?

Frau Dr. Nahnhauer: Das ist schön für Ihre Patientin, dass sie das so gut verträgt. Gleichwohl muss man ja sagen: Es sind Nebenwirkungen aufgeführt – unter anderem auch Nasenbluten –, was Sie wahrscheinlich unter Grad 1 verstehen wollen. Das ist ja etwas, was man nun spürt. Meine Frage ging auch noch hinsichtlich der Nebenwirkungen in der Lunge.

Die nächste Frage – ich darf das erinnern – bezog sich auf das Schulungsmaterial: Gibt es zu diesem Rückmeldungen?

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): Ich habe tatsächlich die letzten drei Teile der Frage nicht beantwortet. Dafür möchte ich mich entschuldigen.

Bezüglich der Nebenwirkungen in der Lunge: Im T-DM1-Arm haben wir insgesamt 8 Patientinnen, die letztendlich eine Lungentoxizität erlebt haben. Wir haben eine Patientin, die ein Grad-4-Ereignis hatte. Das war im Rahmen einer postoperativen Pneumonie nach einer Hüftoperation. Es haben sich auch in unseren Safety Reports, die quasi weltweit durchgeführt werden, keine anderen Inzidenzen gezeigt.

Zum Schulungsmaterial: Es gab einen Todesfall aufgrund einer Verwechslung von T-DM1 mit Trastuzumab Emtansin. Aufgrund dessen hat Roche die Auflage bekommen, Schulungsmaterial mit der Zulassung zu verteilen. Das haben wir gemacht. Seither gab es keinen Fall einer Verwechslung mehr.

Frau Dr. Nahnhauer: Danke schön. – Da Sie es gerade gezeigt haben: Würden Sie es mir dalassen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnhauer möchte heimlich noch lesen. Okay. – Herr Mayer, dann Frau Müller und Herr Lux.

Herr Dr. Mayer: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage wurde vorhin schon kurz von Herrn Ludwig und, wie ich glaube, von Herrn Wörmann angerissen. Es gab ja eine lange Zeit zwischen Progression und letztendlich dann mittlerer Overall-Survival-Zeit, also 6 bis 25 Monate. Dazu hatte, glaube ich, Herr Ludwig in der Stellungnahme angemerkt: Wie gesichert ist denn die Therapie nach Progression? Was wissen wir darüber? Sie haben zwar in der Stellungnahme angemerkt, dass es vergleichbare Zeiten oder vergleichbare Therapien in dem Behandlungsarm sind, aber sie sind nicht richtig einsehbar. Wie valide, wie nachvollziehbar und wie wertig ist dieser doch relevante Zeitraum von 19 Monaten mit verschiedener Postprogressionstherapie?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Erst einmal freuen wir uns natürlich, dass die Patientinnen unter unserer Therapie so lange leben. Wie kommt es zu diesen Unterschieden? Es ist klar, wenn Sie bei einer ähnlichen Hazard Ratio die Basistherapie betrachten, dann hängt es von der Länge der Basistherapie ab, um zu entscheiden, wie lange nachbehandelt wird. – Geht das in die Richtung Ihrer Frage?

Herr Dr. Mayer: Die Frage war einfach: Grundsätzlich ist es ja ein langer Zeitraum vom mittleren Progress bis zum mittleren Overall Survival, unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe. Aber Sie haben ja postuliert, dass die Postprogressionstherapie vergleichbar in den Behandlungsarmen war, und haben da, glaube ich, einen Study-Report als Referenz angeführt, dessen Datengrundlage aber nicht jedem zur Verfügung steht.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Sorry, dann habe ich leicht am Thema vorbei geantwortet. – Der Study-Report hängt im Modul 5, er ist also dabei. Natürlich wissen wir jetzt nicht für jede Patientin, was genau nach Progress passiert ist. Bei einer so großen Studie kann man aber vernünftigerweise davon ausgehen, dass sich in etwa die Therapien, die nach Progress gegeben werden, balancieren. Sie werden nicht über 1.000 Patientinnen systematisch in einen BIAS hineinbekommen, in dem der ursprünglich eine Arm anders therapiert wird als der ursprünglich andere. – Ich hoffe, ich habe jetzt Ihre Frage besser getroffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Pintoffl, dann Herr Eyding mit noch einer Nachfrage zu der Thematik. – Bitte schön, Herr Pintoffl.

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): In Ergänzung zu dem, was Herr Knoerzer gesagt hat: In beiden Armen haben 90 Prozent der Patientinnen systemische Therapien bekommen, 60 Prozent davon anti-HER2-Therapien, 60 Prozent in beiden Armen eine Chemotherapie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding dazu.

Herr Dr. Eyding: Nur eine Nachfrage zur Klärung. Ich hatte das eigentlich so verstanden, dass Sie die Nachbehandlungsdaten nach dem Progress gar nicht erhoben hätten, sondern dass Sie nur noch die FACT-B-Daten und den Overall-Survival-Status abgefragt hätten. Ich das richtig oder ist das falsch? Sie haben ja jetzt relativ genaue Angaben gemacht. Ich habe das offensichtlich falsch verstanden. Ich würde gerne einfach noch einmal geklärt haben, was eigentlich genau nach Progress in der Erfassung von weiterführender Behandlung gemacht worden ist.

Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma): Beim End of Study wurde die Nachbehandlung letztendlich in dem Detailgrad, den ich gerade aufgeführt habe, erhoben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Vielleicht noch zur Ergänzung: Nach Progress gab es 30 Tage später einen Study Drug Completion Visit; das ist quasi ein Close-out Visit bei der Studie mit Ausnahme von OS. Zu diesem Zeitpunkt konnten wir natürlich erfragen: Was ist passiert in diesen 30 Tagen seit Progress, und was ist entweder avisiert oder kommt? Und das ist die Antwort, die Sie von Herrn Pintoffl bekommen haben. Danach haben wir nichts mehr abgefragt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann gehen wir jetzt weiter.

(Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine zweite Frage!)

– Stimmt, bitte.

Herr Dr. Mayer: Meine zweite Frage richtet sich an das IQWiG vor dem Hintergrund der langen Ausführungen von Herrn Knoerzer und Herrn Paulides bezüglich der Einführung dieses co-primären Endpunktes. Da möchte ich das IQWiG fragen, ob man diese ganze Thematik, die sehr komplex ist – Alpha, Dosierung, zehnfach und hierarchisches Testen –, so nachvollziehen kann, wie das vom pU erläutert worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Vervölgyi. Ich schließe mal aus dem Ergebnis, dass beim IQWiG herauskommt, dass es irgendwie verwertbar war. Aber bitte schön. Ich möchte Ihnen nicht vorgreifen.

Herr Dr. Vervölgyi: Viel mehr kann ich dazu gar nicht sagen. Wir haben uns das natürlich auf Basis der Studienunterlagen, die im Modul 5 verfügbar waren, angeschaut und sind zu der Einschätzung gekommen, dass es methodisch wirklich adäquat war, dass die Grenzen angepasst wurden etc.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist auch, glaube ich, Gegenstand des Beratungsgespräches gewesen – nur der guten Ordnung halber, damit Herr Ruof nicht noch Uraltschriftsätze oder Beratungsprotokolle hier vorlesen muss. Nicht, dass wir sie nicht gerne hören – sie sind

ja immer noch richtig und toll –, aber die Zeit ist ja auch ein bisschen knapp. – Frau Müller und dann Herr Lux.

Frau Dr. Chr. Müller: Bei mir wird es jetzt kurz, weil Herr Professor Ludwig die Frage an die Fachgesellschaften bezüglich der externen Validität der Patienten in dieser Studie eigentlich schon gestellt hat. Ich wollte das nur noch einmal kurz zusammenfassen. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass das zwar nicht völlig die relevante Patientengruppe abbildet, aber, wenn man das so sagen kann, hinlänglich. Oder ist das falsch? Ich meine Alter und Allgemeinzustand. – Das ist falsch? Dann korrigieren Sie mich. Es ist das gut, dass ich noch einmal nachfrage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ist die Formulierung anders. Es ist schon die relevante Population getroffen worden. Natürlich ist sie nie komplett repräsentativ, weil das in Studien nicht möglich ist. Aber gerade in dieser speziellen Situation, wie sie gewählt worden ist, muss man auch berücksichtigen, dass der Vergleichsarm ziemlich toxisch ist. Also, wenn man es so macht, wie die Studie aufgebaut ist, dann wird man, glaube ich, keine über 80-Jährigen hineinnehmen dürfen, das hätte keiner gemacht. Ich glaube, es ist relevant so. Die Studie ist natürlich nie völlig repräsentativ. Das ist aber in Studien so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig noch dazu.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte das kurz kommentieren, weil ECOG aus verschiedener Sicht beurteilt wurde, weil auch die Behandlung von 84-jährigen Patienten angesprochen wurde. Wir haben ganz bewusst geschrieben: bedingt repräsentativ. Und da wir auch selber Patientinnen in der Situation in Buch behandeln, bleibe ich bei dieser Aussage. Ich frage mich wirklich, wie man, basierend auf den Daten aus einer Studie mit 490 Patienten im Verum-Arm und 25 Patienten über 75 Jahren die Schlussfolgerung ziehen kann, dass das auch für ältere Patienten die am wenigsten toxische Therapie ist. Jeder von uns hier im Saal weiß, dass die Zulassungsstudien hinsichtlich der Aussagekraft, was Nebenwirkungen angeht, bei der Größe der Studie maximal Aussagen zu häufigen und gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen erlauben. Das heißt, wir wissen es derzeit definitiv nicht. Was wir wissen, ist, dass für ältere Patienten der Nutzen in der Studie nicht nachweisbar war, allerdings in einem sehr kleinen Kollektiv. Das heißt, daraus irgendwelche Empfehlungen für den Alltag abzuleiten, halte ich für maximal verfrüht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr Professor Lux, bitte. Passt ja jetzt.

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Genau. – Ich schließe mich gerne Herrn Wörmann an. Auch ich denke: Studienkollektive sind immer etwas selektiv. Aber ansonsten komme ich mit der Population sehr gut klar, auch was den klinischen Alltag betrifft.

Auf zwei andere Sachen möchte ich noch eingehen. Erst einmal aus der Praxis, aus der Klinik: Das Schulungsmaterial ist bei uns angekommen, sowohl in der Apotheke als auch bei der Pflege als auch bei den Ärzten.

Die andere Sache ist, was die Thrombozytopenie im klinischen Alltag angeht. Das Medikament ist ja schon länger zugelassen und wird auch eingesetzt. Initial war es vielleicht manchem nicht bewusst, dass es nicht nur ein Antikörper ist, sondern ein Antikörper kombiniert mit einer Chemotherapie. Das wurde ja dann auch wirklich gut kommuniziert. Es gab einen

Rote-Hand-Brief. Ich denke, alle Ärztinnen und Arzte sind damit erreicht worden. Es ist uns also bewusst, und wir müssen auch Laborkontrollen durchführen und aufpassen. Es ist nicht so, wie vielleicht bei Trastuzumab normal als Monotherapie, dass wir keine Laborkontrollen oder nur wenige durchführen.

Dann noch die Frage generell, jetzt unabhängig von der Studie: Was passiert danach mit den Patientinnen, wenn sie einen Progress erleiden? Es kam ja die Frage von Ihnen: Gibt es ein Therapieangebot für diese Patientinnen? Mir fallen spontan mindestens fünf Möglichkeiten mit zielgerichteter Therapie ein, die mehr oder weniger zugelassen sind; das ist klar. Im klinischen Alltag ist es aber manchmal in der dritten oder vierten Therapielinie schwierig, zulassungsgetreu zu arbeiten. Aber es gibt noch reichlich Optionen für die Patientinnen, ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lux. – Jetzt Herr Knoerzer, und dann würde ich abschließend fragen, ob jemand noch etwas hat. – Ich habe Sie gesehen, Herr Dintsios, wie üblich. – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich möchte noch einmal ganz kurz etwas zu dem Punkt mit dem Alter sagen, der jetzt gerade aufkam. Es gab einen guten Grund, warum wir im Studienreport und im Dossier auf die präspezifizierten Altersklassen von > 65 bzw. < 65 abgehoben haben. Es ist klar: Je weiter ich in die Extreme gehe, in die ganz jungen oder ganz alten Patientinnen, desto weniger Beobachtungen werde ich haben. Also, ich würde denken, dass wir gute Evidenz für die > 65-Jährigen und für die < 65-Jährigen haben. Man kann beliebig lange suchen. Die > 75-Jährigen würde ich gar nicht so herausstellen. Wie gesagt, wir haben es auch nicht getan. Sie vergleichen nämlich tatsächlich mit den > 75-Jährigen 2 vs. 1 OS-Event. Mein Plädoyer: Nehmen Sie das, was wir auch nach vorne gestellt haben, die > 65- bzw. < 65-Jährigen. Da ist die Evidenzbasis ausreichend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knoerzer. – Herr Dintsios, dann noch einmal Herr Mayer. Bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich möchte abschließend aus unserer Sicht zu einem Punkt Stellung nehmen, und zwar zur Prüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG und die nicht weitere Auswertung der durch den Hersteller eingereichten Studiendaten zu den anderen Subpopulationen, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht übernommen wurde, die vom G-BA im Beratungsgespräch empfohlen wurde. Als Verband sind wir der Auffassung, dass uns das eventuell nicht zu einem zielführenden Ergebnis bringt, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass wir ja ein paar Fälle haben und kennen, wo letztendlich mit der Beschlussfassung die zweckmäßige Vergleichstherapie auch wieder abgeändert wurde, auch als Resultat dieser Anhörung. Ich nehme aktuell das Beispiel Dabrafenib.

Wir sind der Auffassung, dass sich das IQWiG durchaus auch bei Abweichungen zu der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie die Evidenz genauer anschauen sollte. Und ich führe es jetzt an diesem Beispiel aus, das wir gerade in der Anhörung besprechen. Gesetzt den Fall, man würde hier etwas ändern als Ausfluss dessen, was wir hier gehört haben, dann würde dem G-BA nur noch relativ kurze Zeit zur Beschlussfassung übrig bleiben, um sich diese Evidenz, die drei weitere Subpopulationen betrifft, auf dem Niveau aufbereitet zu erarbeiten, das das IQWiG für eine spezifische Population, wo der Hersteller die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie getroffen hat, zur Verfügung gestellt hat. Somit glauben wir, dass das Auftragsinstitut nicht unbedingt überprüfen sollte, ob ent-

sprechend Konformität mit der vom G-BA empfohlenen signifikanten Vergleichstherapie gegeben ist, sondern vielmehr die eingereichte Evidenz auswerten sollte und es Ihnen letztendlich überlassen sollte, weil genau, wie ich es gerade geschildert habe, Sie natürlich das Risiko haben, dass Sie, wenn Sie die zVT ändern im Rahmen Ihrer Beschlussfassung, die Evidenz, die das IQWiG aufbereitet hat, nicht für die drei anderen Subpopulationen – zwei oder welche auch immer – so schnell auf diesem Niveau zur Verfügung gestellt bekommen. Das wollte ich hier nur als Verbandsvertreter mit anmerken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios, insbesondere für die in Ihrem Beitrag zum Ausdruck kommende Sorge um die Belastbarkeit des Gemeinsamen Bundesausschusses und des Unterausschusses Arzneimittel. Es ist ganz exakt der Auftrag des IQWiG – und das sage ich hier kategorisch –, die vorgelegte Evidenz auf der Basis der von uns gesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, nicht mehr und nicht weniger.

Wenn wir jetzt im Lichte der heutigen Anhörung zu der Auffassung kämen – das haben wir ja bereits mehrfach in der Vergangenheit getan –, dass eine andere zVT zugrunde zu legen wäre, würden wir das IQWiG mit einer Nachbewertung beauftragen. Das hat in der Vergangenheit, glaube ich, trotz der relativ kurzen Zeitspanne, die zur Verfügung stand, aus meiner Wahrnehmung jedenfalls immer zu a) evidenziell belastbaren Ergebnissen und b) auch unter dem Strich zufriedenstellenden Ergebnissen geführt. Ob das jetzt heute das Ergebnis sein wird, ist damit in keiner Weise präjudiziert. Das IQWiG aber hat einen klaren Auftrag. Es hat das Dossier im Lichte der von uns gesetzten zVT zu bewerten und keine Hilfsbetrachtungen irgendwelcher Art anzustellen. Gleichwohl nehmen wir das selbstverständlich zur Kenntnis, was Sie gesagt haben.

Wir haben jetzt noch Herrn Mayer. Wenn seine Frage beantwortet ist, würde ich gerne einen Cut machen.

Herr Dr. Mayer: Meine Frage bezieht sich gerade auf das letztgenannte Thema. Herr Lux hatte gerade eben gesagt, dass es nach Progression noch fünf zielgerichtete Therapien gebe, mehr oder weniger zugelassen. Das heißt aber, auch „mehr“ ist dabei. Das betrifft meines Erachtens die Patientengruppe D; das heißt, diese Patientengruppe hätte meines Erachtens dann doch möglicherweise eine Daseinsberechtigung, wenn ich so höre, dass es auch nach Progress ist. Das heißt, es gibt andere Therapien, die patientenindividuell einsetzbar sind, auch nach Progress, nachdem unsere beiden Therapien nicht mehr möglich sind. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO): Das ist ja letztendlich die Gruppe, wo ein Anthrazyklin kontraindiziert ist; hier war die zweckmäßige Vergleichstherapie das patientenindividuelle Vorgehen. Was das angeht, haben wir gesagt – wir haben in der AGO darüber beraten und waren uns bis auf wenige Ausnahmen alle einig –, dass das Lapatinib mit Capecitabin wäre. Somit wäre das für das Anthrazyklin-kontraindizierte Kollektiv die Vergleichstherapie.

Was den Fall des Progresses angeht, kann ich gerne ein paar Beispiele nennen. Man könnte Trastuzumab reinduzieren, man könnte Pertuzumab in Kombination geben, man könnte natürlich Lapatinib mit Capecitabin nach T-DM1 geben; man könnte aber auch, wenn die Patientin hormonrezeptorpositiv ist, zielgerichtet zum Beispiel Lapatinib plus Aromatasehemmer geben; eine weitere Möglichkeit wären, wenn der Allgemeinzustand der Patientin reduziert

wäre, dann noch zwei zielgerichtete Therapien, nämlich Trastuzumab plus Lapatinib ohne Chemotherapie. Das wären ein paar Beispiele.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das provoziert oder ermuntert jetzt Herrn Wörmann. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich hat Herr Lux recht, aber da muss ich jetzt den G-BA verteidigen: Zu diesen genannten Therapien gibt es keine Phase-III-Studien, die ausreichend belastbar für eine zweckmäßige Vergleichstherapie wären. Wir machen das; das müssen wir auch, weil das Patientenkollektiv so heterogen ist. Aber wir können das nicht als Standard setzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir werden die Aussage „G-BA verteidigen“ im Protokoll extra fett drucken. Herr Wörmann, das freut mich. Der Montag ist jetzt an der Stelle wieder gerettet. – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Darf ich noch ein abschließendes Statement aus unserer Sicht machen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, darum wollte ich bitten. Ich wollte vorher nur fragen: Gibt es noch weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann bitte schön. Das letzte Wort, nicht im Sinne von Vorverurteilung, sondern zusammenfassender Wertung aus Ihrer Sicht.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Da verteidigen wir den G-BA auch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Toll.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank für die Diskussion. Wichtige Punkte aus unserer Sicht einfach noch einmal zusammengefasst:

Der eine ganz wesentliche Punkt aus unserer Sicht ist die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da haben wir unser Dossier bereits so aufbereitet, dass wir als Vergleichstherapie, weil wir mit der Vorgabe des G-BA hierzu nicht übereingestimmt haben, zum einen Lapatinib und Capecitabin gegen alle Vergleichskollektive genommen haben und andererseits es so analysiert haben, wie es vom G-BA vorgegeben war. Von daher ist unser Dossier bereits so aufgearbeitet, wie die Vergleichstherapie unseres Erachtens festgelegt werden sollte. Aber warten wir ab, wie Sie sich entscheiden. Auf jeden Fall bedanken wir uns für die Diskussion und wären natürlich froh, wenn sich hier etwas bewegt.

Die andere Frage ist noch einmal die nach dem Ausmaß des Zusatznutzens. Da ist die Frage, die wir anfangs hatten: Was ist „erheblich“? Wir hatten „erheblich“ vorgeschlagen, das IQWiG ist dem zunächst einmal gefolgt. Wir denken, dass die Überlebenszeitverlängerung von 2 auf 2,5 Jahre bei diesen Patientinnen wirklich ein wichtiger Schritt nach vorne ist. Wir denken auch, dass die Morbiditäten hier wichtige Parameter sind, die zu berücksichtigen sind. Herr Lux hat bereits gesagt, PFS ist aus Sicht der Fachgesellschaft relevant. Ich nenne nur noch einmal relativ plastisch dieses eine Beispiel: In der Fachinformation haben wir eine Tabelle, die sogenannte Tabelle 8, wo alle wesentlichen Endpunkte dargestellt sind. Es sind fünf Endpunkte dargestellt. Der G-BA akzeptiert hiervon immer nur einen, das OS. Das ist aus unserer Sicht im Wesentlichen das, was wir immer sagen: Mit dieser Diskrepanz zwi-

schen den Zulassungsbehörden und der G-BA-Guidance tun wir uns aus Industriesicht schwer. Wir denken, wir haben auf jeden Fall einen Morbiditätsvorteil mit diesem Produkt.

Der andere Punkt – wir hatten es intensiv diskutiert – ist die Lebensqualität. Da werden wir Ihnen, Herr Ludwig, auf jeden Fall die Validierungsunterlagen nachreichen. Das ist im Dossier dargestellt, und das werden wir im Nachklang noch einmal nachreichen. Ich denke, wir haben diskutiert, dass das IQWiG das auch beurteilt hat und dabei zu einer positiven Wertung kam. Lassen Sie mich noch einen Kommentar dazu abgeben. Wir haben Lebensqualität in dem Raum immer intensiv diskutiert. Wir haben uns deswegen bemüht, das auch in einer separaten Publikation zu würdigen, die extra herausgeschnitten wurde, um das Thema „Patient-reported Outcomes“ zu würdigen. Deshalb haben wir es nicht in das *New England Journal* mit hineingepackt, sondern separat gewürdigt, auch im Zusammenhang mit dieser Diskussion. Von daher verstehe ich das eher als einen Versuch unsererseits, diese Diskussion zu fördern, als das irgendwie – so sage ich einmal – qualitativ geringer irgendwo unterzubringen. Das wäre meine Antwort auf Ihren Kommentar, Herr Ludwig, dass es noch im *New England Journal* hätte mit hereinkommen sollen. Wir haben versucht, das separat zu publizieren.

Zuletzt noch einmal der Vorteil hinsichtlich der Nebenwirkungen. Wir haben im Rahmen der Fragen von Frau Nahnhauer intensiv diskutiert, was für Nebenwirkungen unter dem Produkt auftreten. Uns ist wichtig, noch einmal im Kontext des Wirkmechanismus darauf hinzuweisen, dass bei diesen schwerkranken Patientinnen in einem palliativen Setting eine Substanz zur Verfügung steht, die letztendlich mit einer Reduktion der Nebenwirkungen in wesentlichen Bereichen einhergeht. Die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen sind reduziert; die schweren Nebenwirkungen ≥ 3 sind reduziert mit einer Hazard Ratio von 0,61; die Diarrhö ist reduziert und das Hand-Fuß-Syndrom deutlich. Deswegen ist ja auch das IQWiG zu dieser Einschätzung eines positiven Effektes auf die Nebenwirkungen gekommen.

Wir würden es sehr begrüßen, wenn der G-BA in seiner Entscheidung und Erwägung die Breite des Therapie- und Wirkprofiles dieses Produktes berücksichtigen könnte. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ruof, für dieses Schlusswort. Danke auch allen, die sich heute hier durch Wortbeiträge an dieser Anhörung beteiligt haben, die aus meiner Sicht doch einige bedenkenswerte und spannende Aspekte noch einmal vertieft beleuchtet hat.

Wir werden jetzt, wie gesagt, im Lichte dessen zu entscheiden haben. Danke, dass Sie da waren. Schönen Resttag! Wir werden jetzt noch weitere Anhörungen zu absolvieren haben. Und dann sage ich: Bis zum nächsten Mal! Die meisten sind ja altbekannte Freunde des Hauses. – Danke.

Schluss der Anhörung: 11.43 Uhr

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-B-071 Vorgang: 2012-B-071

Stand: Januar 2013

I.	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß der 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA
Trastuzumab Emtansin (2012-B-071) **zur Behandlung des HER2+, inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebses, nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	⇨ *siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*nicht angezeigt, ggf. Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ohne Metastasierung*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	• 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 11. November 2010 über die Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mamma-karzinoms (nicht mehr Off-Label-verordnungsfähig, da zwischenzeitlich zugelassen) • 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

	• Beschluss vom 15. März 2007 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Aktualisierung Therapiehinweise (Aufhebung des Therapiehinweises für Trastuzumab)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇨ *siehe Aufbereitung der Evidenz durch die Abteilung FB-Med*
[…] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	*entfällt*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Antikörper – Wirkstoff - Konjugat:	
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben.
m-TOR-Inhibitor	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	Afinitor® wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mamma-karzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. (FI Afinitor® 2012-07)
Steroidale Aromataseinhibitoren:	
Exemestan	Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmeno-pausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmeno-pause nach Progression

L02BG06 generisch	unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativen Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt. (FI Exemestan-CT 2012-02)
Nichtsteroidale Aromataseinhibitoren:	
Letrozol L02BG04 generisch	Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist. Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt. (FI Femara® 2012-05)
Anastrozol L02BG03 generisch	Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Die Wirksamkeit wurde bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen hatten früher eine positive klinische Reaktion auf Tamoxifen. (FI Anastrozol-CT 2012-01)
Östrogenrezeptor-Antagonisten:	
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex® ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlungmit einem Antiöstrogen. (FI Faslodex® 2012-02)

Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line-Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. (FAM-Text Fareston® 02.06.2009)
Tamoxifen L02BA01 generisch	- adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms - metastasierendes Mammakarzinom (FI Tamoxifen-CT 2012-01)
GnRH (LHRH)-Analoga:	
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. (FI Zoladex®-GYN 2011-01)
Gestagene:	
Medroxy-progesteron L02AB02 generisch	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - metastasierendes Mammakarzinom […] (FI MPA Hexal 2011-02)
Megestrol L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: - zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern; - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome. (FI Megestat® 2011-01)
Tyrosinkinase-Hemmer:	

Lapitinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren: - in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft - in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (FI Tyverb® 2012-05)
Monoklonale Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Avastin® wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Avastin® wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line -Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlungmit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. (FI Avastin® 2012-06)
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	Metastasierter Brustkrebs (MBC): Herceptin® ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. - in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. - in Komb. mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

	- in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit hormonrezeptorpositivem metastasier-tem Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. Brustkrebs im Frühstadium (EBC): […] (FI Herceptin® 2012-02)
Zytostatika:	
Eribulin L01XX41 Halaven®	Eine Halaven®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. (FI Halaven® 2012-05)
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom (FI Mito-medac 2012-06)
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom […] (FI Onkotrone® 2010-08)
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom […] (FI Bendaepi 2012-03)
Doxorubicin L01DB01 Caelyx®, Myocet®	Caelyx®: als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko (FI Caelyx® 2010-11) Myocet®: in Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen (FI Myocet® 2011-11)

(liposomal), generisch	generisch: Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: […] - Mammakarzinom […]. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet. (FI Adrimedac 2012-02)
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativemBrustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die Taxotere®-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Taxotere® ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Taxotere® ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. (FI Taxotere® 2011-12)
Paclitaxel L01CD01 Abraxane® (Nanopartikel),	Abraxane®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie für metastasierende Krankheit fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. (FI Abraxane® 2012-04) Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. Paclitaxel Stragen ist indiziert zur Erstbehandlung des fortgeschrit-

generisch	tenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine anthracyclinhaltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist Paclitaxel zur Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standard-Anthracyclin-Therapie erfolglos war oder nicht angezeigt ist. (FI Paclitaxel Stragen 2012-01)
Vinorelbin L01CA04 generisch	Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist (BfArM-Mustertext, 2010-05). Zur Behandlung des fortgeschrittenen anthrazyklinresistenten Mammakarzinoms bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand (FI Navelbine® 2012-02).
Vindesin L01CA03 generisch	Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: […] - Mammakarzinom (FAM-Text Eldisine® 03.02.2012)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: […] - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom […] (FI Vincristinsulfat TEVA 2011-09)
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: […] - rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war) (FI Vinblastinsulfat TEVA 2011-10)
Capecitabin L01BC06	Xeloda® ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta-

Xeloda®	siertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist. (FI Xeloda® 2011-06)
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war. (FI Gemzar® 2011-07)
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom (FI 5-FU medac 2010-12)
Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium (FI Methotrexat-GRY TEVA 2012-02)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen. (FI Holoxan®2008-11)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: […] - adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (FI Endoxan® 2012-02)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-B-071 (Trastuzumab Emtasin)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 13.02.2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt

I Inhalt

Indikation für die Recherche 293

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien 293

Systematische Recherche 293

Abkürzungen 293

Cochrane Reviews 296

Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte 298

Leitlinien 311

Literatur: 324

ndikation für die Recherche

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Everolimus, Aromataseinhibitoren (Exemetasan, Letrozol, Anastrazol), Östrogenrezeptor-Antagonisten (Fulvestrant, Toremifen, Tamoxifen), GnRH (LHRL)-Analoga (Goserelin), Gestagene (Medroxyprogestoren, Megestrol), Tyrosinkinase-Hemmer (Lapatinib), Monoklonale Antikörper (Trastuzumab, Bevacizumab), Zytostatika (Eribulin, Mitomycin, Mitoxantron, Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), Vinorelbin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Capecitabin, Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Ifosfamid, Cyclophosphamid). Strahlentherapie.

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen zur Indikation **„metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom“** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am ***14.01.2013*** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken) und MEDLINE (PubMed). Die Recherche erfolgte ergänzend zu systematischen Recherchen nach Leitlinien zum Wirkstoff Eribulin (Stand Mai 2011, Suchzeitraum 2005-2011) und zum Wirkstoff Pertuzumab (Stand November 2012, Suchzeitraum Mai 2011-November 2012). Die Recherchen nach Leitlinien erfolgten in folgenden Datenbanken: MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die aktuelle systematische Recherche nach Reviews und Meta-Analysen ergab 574 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 31 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen. Aus den vorausgegangenen Leitlinien Recherchen wurden 18 Quellen aufgenommen. Insgesamt wurden **48** Quellen in diese synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

CRR: complete response rate, **DR**: Duration of response, **EFS**: Event free survival, **GCP**: good clinical practice, **HER2**: man epidermal growth factor receptor 2, **OS**: overall survival, **PFS**: progression free survival, **QoL**: quality of life, **(S)UE**: (schwere) unerwünschte Ereignisse, **TTF**: time to treatment failure, **TTP**: time to progression.

GBA, IQWIG	
IQWIG Systematische	**LOKAL FORTGESCHRITTENER BRUSTKREBS**
	• 3 Leitlinien (AGO, DEGRO, SIGN) machen Aussagen zu lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Empfehlungen dieser Leitlinien stimmen mit den

Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. **2008**	Empfehlungen des DMP 2005 überein, in denen die systemische Therapie, die Sekundäroperation und die Strahlentherapie als essenzielle Therapiebestandteile beschrieben werden. • Leitlinie AGO: Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei inoperablem lokalem Thoraxwandrezidiv mit positivem Her2-Status uneingeschränkt die Therapie mit Trastuzumab (LoE 1b, GoR A). Ebenso wird für alle Patientinnen eine Chemotherapie bei nicht im Gesunden resezierbarem Brustwandrezidiv empfohlen (LoE 2b, GoR B). Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen wird nach Brustwandrezidiv grundsätzlich eine endokrine Therapie empfohlen (LoE 2b, GoR B). (Anmerkung FBMed: Siehe überarbeitete Angaben in der AGO Leitlinie 2012). • Für Patientinnen mit primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) empfiehlt die S3-Leitlinie eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie (LoE 1b, GoR A). Wenn durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht wird, ist laut S3-Leitlinie eine Strahlentherapie indiziert (GoR B).
	FERNMETASTASEN
	• Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO-G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen. • In 4 Leitlinien wird Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei Her2-positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben (AGO: LoE 1a, GoR A; FNCLCC: LoE 2; NBCC TR: LoE 2; SIGN: LoE 1+, 2+). • Als Monosubstanzen zur Chemotherapie in der metastasierten Situation werden in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad Taxane (AGO: LoE 1a, GoR A; SIGN: LoE 1++, GoR A) genannt. • Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A). • In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabin (LoE 1+, GoR A) empfohlen. • In der CCO-G-Leitlinie wird Gemcitabin kombiniert mit Taxanen primär oder nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie (LoE randomized controlled trials and phase II trial data) empfohlen. Eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombination von Gemcitabin mit einem Taxan statt einer indizierten anthrazyklinhaltigen Therapie als First-line-Therapie wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen. • Die AGO-Leitlinie vergibt für den Einsatz von Vinorelbin als erste Monosubstanz nur einen Evidenzgrad von 3b, empfiehlt die Substanz aber entsprechend der SIGN-Leitlinie uneingeschränkt (GoR B). • Die Leitlinie gibt weitere detaillierte Empfehlungen zu Polychemotherapien als First-line-Substanzen und nach entsprechender vorausgegangener Therapie. Unter diesen wird die Kombination eines Anthrazyklins mit einem Taxan in der First-line-Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A). • Bei Zustand nach adjuvanter Anthrazyklintherapie wird die Kombination eines Taxans mit Gemcitabin empfohlen (LoE 2b, GoR B). Dies entspricht den Empfehlungen der CCO-G-Leitlinie. • Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabin uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen.
	ANMERKUNGEN FBMED
	• Suchzeitraum der Literaturrecherche: 2002 bis Oktober 2007
G-BA Beschluss zur Aktualisierung von DMP Brustkrebs **2011**	**LOKAL FORTGESCHRITTENER BRUSTKREBS**
	• Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt.
	THERAPIE DES LOKALREZIDIVS

	• Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. • Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. • Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen. • Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.
	THERAPIE BEI METASTASIERTEN ERKRANKUNGEN
	• Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen. • Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen. • Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein. • Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe: Beschluss zu Eribulin. Vom 19. April, **2012**.	**ZWECKMÄßIGE VERGLEICHSTHERAPIE**
	für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können. • die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie. Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen. • die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxrubicin, Epirubicin, Paclitaxel).
	ZUSATZNUTZEN
	• Für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor. • Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.
	ANMERKUNGEN FBMED
	• 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 - Eribulin • Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von Eribulin die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin bestimmt.

Cochrane Reviews

CHEMOTHERAPIE	
Butters et al. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. **2010**; (11): CD003368.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** To assess the effects of adding one or more chemotherapy drugs to an established regimen in women with metastatic breast cancer. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: bis August 2009. **Intervention**: Gleiches Therapieregime wie in der Kontrollgruppe plus zusätzlich ein oder mehrere Chemotherapeutika. **Komparatoren**: first line regimen of at least two chemotherapy drugs. **Endpunkte**: OS, QoL, PFS, tumour response, Toxicity, time to treatment failure **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 17. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 2674. **ERGEBNISSE** • **Gesamtüberleben**: keine stat. signifikante Differenz (HR 0,96; 95% KI 0,87 bis 1,07, p = 0,47). Keine signifikante Heterogenität. • **Zeit zur Progression**: keine stat. signifikante Differenz (HR 0,93; 95% KI 0,81 bis 1,07, p = 0,31). Keine signifikante Heterogenität. • **Response-Rate**: Signifikante Vorteile der Ergänzung (OR 1,21, 95% KI 1,01 bis 1,44, p = 0,04) bei einer sign. Heterogenität. Das Ansprechen ist signifikant für die Zusätzliche Gabe eines Anthrazyklins (OR 1.87, 95% CI 1.22 to 2.86, P = 0.004). Keine stat. Signifikante Hetereogenität. Kein Effekt, wenn das zusätzlich gegebene Präparat kein Anthrazyklin war: (OR1.13, 95% CI 0.94 to 1.37, P = 0.20). • **Unerwünschte Ereignisse**: stat. signifikante Differenz zu Ungunsten der Ergänzung in Leukopenie (OR 1.51, 95% CI 1.17 to 1.95), schwere Übelkeit, Erbrechen (OR 1.76, 95%CI 1.25 to 2.46) Haarverlust (OR 2.85, 95% CI 1.83 to 4.44).
Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 2009; (2): CD003372.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Vergleich zwischen einer Mono-Chemotherapie vs. Kombinationschemotherapie bei metastasierten Tumoren. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: bis 2008. **Intervention**: Kombinationschemotherapie. **Komparatoren**: Mono-Chemotherapie. **Endpunkte**: OS, TTP, PFS, Response, quality of life, toxicity. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 43. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 9742. **Patienten**: 55% were receiving first-line treatment for metastatic disease. **ERGEBNISSE** • **Gesamtüberleben**: Stat. sign. Vorteil für die Kombinationstherapien (HR 0,88; 95% KI 0,83-0,93, p<0,00001; keine sign. Heterogenität). • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Taxane (HR 0,82; 95% KI 0,75-0,89, p<0,00001). • Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Anthrazykline (HR 0,94; 95% KI 0,86-1,02, p=0,15). • **TTP**: Stat. sign. Vorteil für die Kombinationstherapien (HR 0.78, 95%CI 0.74 - 0.82, p<0.00001). • **Response:** Stat. sign. Vorteil für die Kombinationstherapien (RR 1.29, 95%

	CI 1.14 -1.45, p<0.0001). • **Toxizität**: Stat. sign. zu Ungunsten Kombinationstherapie (Leukopenie, Haarausfall, Übelkeit). • Keine Aussagen möglich zum Vergleich zwischen der Kombinationstherapie und einer sequentiellen Therapie.
Wagner et al. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. 2012; (7): CD008941.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Effekte von Chemotherapien mit versus ohne Bevacizumab bei metastasierendem, hormonrefraktären oder hormonrezeptornegativen Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: 2000 bis 2011. **Intervention**: Chemotherapien mit Bevacizumab. **Komparatoren**: Chemotherapien ohne Bevacizumab. **Endpunkte**: PFS, OS, Toxicity. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 4. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 2886.
	ERGEBNISSE • **PFS**: Der zusätzliche Einsatz von Bevacizumab wirkt sich signifikant positiv sowohl in der first-line (HR 0.67; 95% CI 0.61 bis 0.73), als auch in der second-line Therapie (HR 0.85; 95% CI 0.73 to 0.98) aus. Moderate Heterogenität. • **Ansprechrate**: signifikant positiv für zusätzlichen Einsatz von Bevacizumab (OR 1.96; 95% CI 1.64 bis 2.34), bei einer moderaten Heterogenität. • **Gesamtüberleben**: Kein signifikanter Einfluss. • **Unerwünschte Ereignisse**: Grad III/IV (odds ratio (OR) 1.77; 95% CI 1.44 to 2.18) statistisch signifikant häufiger in Bevacizumab Gruppe, ebenso SUEs (OR 1.41; 95% CI 1.13 to 1.75). • Der Patientennutzen, der aus der Zusatzbehandlung mit Bevacizumab abzuleiten ist, ist gering und abhängig von der Art der Chemotherapie. Keine Auswirkung auf Patientenrelevante Endpunkte kann nachgewiesen werden (Gesamtüberleben, Lebensqualität). • Subgroup analysis stated a significant greater benefit for patients with previous (taxane) chemotherapy and patients with hormone-receptor negative status.
ÖSTROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN	
Mao et al. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. **2012**; (7): CD008926.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Toremifen und Tamoxifen zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: bis 2011. **Intervention**: Toremifen und Tamoxifen. **Komparatoren**: Toremifen und Tamoxifen. **Endpunkte**: OS, ORR, TTP, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 7. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 2061.
	ERGEBNISSE • **Wirksamkeit (OS, ORR, TTP):** Kein stat. signifikanter Unterschied • **UEs:** Kein stat. signifikanter Unterschied. • **Anmerkung FBMed**: Die eingeschlossenen Studien untersuchen hauptsächlich first-line treatment.

Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte

TAXANE	
Belfiglio et al. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol **2012**; 138 (2): 221-9	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Effektivität der Docetaxel Monotherapie vs. Docetaxel als Kombi-Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: 2000 bis 2010. **Intervention**: Docetaxel als Kombi-Chemotherapie. **Komparatoren**: Docetaxel Monotherapie. **Endpunkte**: OS, TTP, ORR, Toxicity. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 3 (jeweils eine Studie mit Capecitabin, Epirubicin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 1313.
	ERGEBNISSE • **Gesamtüberleben**: Kein stat. signifikanter Unterschied (RR: 0,92, KI 95%: 0,73–1,16; p=0,48, I^2=57%). • **TTP**: stat. signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (RR: 0,66, KI 95%: 0,58–0,74; p≤0,0001, I^2=0%). • **ORR**: kein stat. sign. Unterschied (RR: 1,22, KI 95%: 0,96–1,56; p=0,10, I^2=61%). • **Toxizität**: Docetaxel allein führt stat. signifikant seltener zu Durchfall (RR: 2.51, 1.45–4.34) und Stomatitis RR: 5.62, 2.16–14.63; P = 0.0004)**.**
Piccart-Gebhart et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (12): 1980-6	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit der First-line-Behandlung metastasierter Tumore mit Docetaxel oder Paclitaxel ohne oder mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin). **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum:** k.A. **Intervention und Komparatoren:** Anthrazyklinen-Taxan Kombination vs. Anthrazyklinen basierte Therapie oder Anthrazyklinen basierte Monotherapie vs. Taxan basierte Monotherapie. **Endpunkte:** Tumor-Response Rate, OS, PFS. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 8. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** 3953.
	ERGEBNISSE • **Response-Rate**: Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie (Nonresponse OR 1,29; 95% KI 0,99-1,70, p=0,063. • **Gesamtüberleben:** Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie HR 1,01 (95% KI 0,88-1,16, p =0,90). • **PFS:** Stat. sign. Vorteil für Anthrazyklin-Monotherapie vs. Taxane HR 1,19 (95% KI 1,04-1,36, p =0,011), sign. erhöhte Heterogenität. • **PFS:** Stat. sign. Vorteil für Taxankombinationstherapie vs. Kombinationen ohne Taxan 0.92 (95% CI, 0.85 to 0.99; P 0.031), geringe Heterogenität.
Xu et al. A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit der dualen Taxan-basierten Kombi-Chemotherapie vs. Taxan Monochemotherapie. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum:** 1966 bis 2009.

taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137 (6): 1005-13.	**Intervention:** Taxan-basierte (Docetaxel, Paclitaxel) duale Kombi-Chemotherapie (Gemictabin, Cabecitabin, Doxorubicin). **Komparatoren:** Taxan basierte Monotherapie. **Endpunkte:** PFS, Tumor-Response Rate, Survival Rate, Unerwünschte Ereignisse. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 4. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** 2343.
	ERGEBNISSE • **PFS:** Statistisch signifikanter Vorteil für die duale Taxan-Therapie bei PFS (RR 1,33, KI 95%: 1,02-1,75, p=0,039) und Partial Response (RR 1,43, KI 95%: 1,10-1,86, p=0,008) mit stat. signifikanter Heterogenität. • **Overall Response Rate, Gesamtüberleben:** nach 1 Jahr nicht statistisch signifikant.
Qi et al. Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Current Medical Research & Opinion; **2012.** 29 (2): 117-125.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** To examine whether a paclitaxel-based regimen is more effective than a docetaxel-based regimen for MBC patients. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: bis Januar 2012. **Intervention**: Paclitaxel. **Komparatoren**: Docetaxel. **Endpunkte**: OS, PFS, TTP, ORR. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 7. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 1694.
	ERGEBNISSE • **OS:** no significant difference between paclitaxel-based and docetaxel based regimens (HR 0.87 (95% CI: 0.60–1.27). • **PFS:** no significant difference (HR: 0.76, 95% CI: 0.58–1.00). • **TTP:** no significant difference (HR: 1.13; 95% CI: 0.81–1.58). • **ORR:** no significant difference (RR: 1.01, 95% CI: 0.88–1.15). • **Adverse events:** fewer grade 3 or 4 of adverse events observed in the paclitaxel-based regimen. • anemia (RR: 0.64, 95% CI: 0.44–0.94). • neutropenia (RR: 0.74, 95% CI: 0.58– 0.93). • febrile neutropenia (RR: 0.38, 95% CI: 0.15–0.96). • thrombopenia (RR: 0.62, 95% CI: 0.41–0.96). • mucositis (RR: 0.082, 95% CI: 0.025–0.27). • diarrhea (RR: 0.19, 95% CI: 0.081–0.47). • fatigue (RR: 0.43, 95% CI: 0.20–0.96).
TRASTUZUMAB	
Chen et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer Treat Rev **2011**; 37 (4): 312-20.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** kardiale Dysfunktion bei Trastuzumab-Behandlung. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: 1966-2009. **Intervention**: Krebstherapie mit Trastuzumab. **Komparatoren**: Krebstherapie ohne Trastuzumab. **Endpunkte**: Kardiale Ereignisse. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 10.

	Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 11.882.
	ERGEBNISSE
	• stat. signifikant höheres Risiko einer Reduktion der **linksventrikulären Ejektionsfraktion** bei Trastuzumab (RR=2,13, KI 95%: 1,31-3,49, p=0,003). • stat. signifikant höheres Risiko kongestiver **Herzinsuffizienz** bei Trastuzumab (RR=4,19, KI 95%: 2,73-6,42, p<0,00001). • Das höhere Risiko einer Herzinsuffizienz war statistisch signifikant in der Subgruppe der Patientinnen mit einer Anthrazyklin-Therapie, jedoch nicht bei Patientinnen mit einer Nicht-Anthrazyklin-Therapie.
Petrelli et al. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated with Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. Clin Breast Cancer **2012**;	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit von second-line Trastuzumab nach einer Erkrankungsprogression nach first-line Trastuzumab basierter Chemotherapie. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs, retrospektiven Fallserien und prospektiven Studien. **Suchzeitraum**: bis 2012. **Intervention**: second-line Trastuzumab Mono- oder Kombinationstherapie. **Komparatoren**: k.A. **Endpunkte**: OS, PFS, TTP, Response Rate. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 4 RCTs, 2 Beobachtungsstudien, 8 prospektiv randomisierte Studien, 15 retrospektive Studien. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 2618.
	ERGEBNISSE
	• **Response Rate:** 0.29 (95% CI 0,24 – 0.34, p<0,001) zu Gunsten der Trastuzumab Behandlung bei stat. signifikanter Heterogenität. • **Anmerkung FBMed:** Weitere gepoolte Analysen liegen nicht vor. Auch einarmige Studien wurden eingeschlossen.
Madarnas et al. The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, **2009**	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit der Folgetherapie mit Trastuzumab nach Krankheitsprogression unter Trastuzumab bei HER2 überexprimierendem metastasiertem Brustkrebs. **Methodik:** HTA Bericht. Eingeschlossen wurden RCTs, einarmige Phase II Studien, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien. **Suchzeitraum**: bis 2009. **Intervention**: Trastuzumab (allein oder in Kombination mit anderen systemischen Therapien). **Komparatoren**: systemische Therapien ohne Trastuzumab oder BSC. **Endpunkte**: OS, PSF, ORR, QoL. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 2 RCTs: 1 Capecitabin + Trastuzumab vs. Capecitabin, 1 Lapatinib + Trastuzumab vs. Lapatinib; 5 einarmige Studien, 1 systematischer Review. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A.
	ERGEBNISSE
	• **PFS:** Beide RCTs zeigen stat. signifikanten Vorteil der Trastuzumab Retherapie. • **OS**: kein stat. sign. Unterschied. • **Schlussfolgerung**: For women with MBC whose disease has progressed on trastuzumab, continued use of trastuzumab in combination with capecitabine confers a clinically meaningful gain in progression-free survival and is a valid treatment option.

Crump et al. The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. Stand: Juni **2010**.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit der Therapie mit Trastuzumab. **Methodik:** HTA Bericht. Eingeschlossen wurden RCTs, nichtrandomisierte Studien, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien. **Suchzeitraum**: bis 2010. **Intervention**: Trastuzumab (allein oder in Kombination mit anderen systemischen Therapien). **Komparatoren**: Chemotherapie. **Endpunkte**: OS, PSF, ORR, QoL, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 3 RCTs, 31 nichtrandomisierte Studien. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A.
	ERGEBNISSE • Trastuzumab in Kombination mit 6 Zyklen von 3-mal wöchentlich Paclitaxel (175mg/m2) oder 6 Zyklen 3-mal wöchentlich Docetaxel (100mg/m²) sind empfohlen als First-line Therapie bei HER-2-überexprimierenden metastasierten Tumoren. • Trastuzumab+Doxorubicin nicht empfohlen. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab in anderen Kombinationen, keine Empfehlung zu einem Einsatz in anderen Kombinationen möglich. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie, keine Empfehlung zum Monotherapie Einsatz möglich.
LAPATINIB	
Harris et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol **2011**; 22 (6): 1308-17.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von **Trastuzumab** und **Lapatinib**. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: 1996 bis 2009. **Intervention**: Trastuzumab, Lapatinib. **Komparatoren**: Taxane, Anthrazykline, Capecitabin, Anastrozol, Letrozol. **Endpunkte**: OS, TTP, PFS, ORR. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 8 (5 RCTs Trastuzumab, 3 RCTs Lapatinib). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 1848 (1144 Trastuzumab, 704 Lapatinib).
	ERGEBNISSE • **Gesamtüberleben:** Die Addition von HER-2-spezifischen Wirkstoffen zur Standardbehandlung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben mit HR 0,78 (KI 95%: 0,67-0,91; aus 5 RCTs). • **TTP, PFS und ORR**: stat. signifikanter Vorteil der HER2 Therapie • **Anmerkung der FBMed**: Keine getrennte Auswertung für Trastuzumab und Lapatinib
Amir et al. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung**: Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib vs. ohne Lapatinib bei metastasierten Tumoren. **Methodik**: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: 2001 bis 2009. **Intervention**: Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib.

breast cancer. Cancer Treat Rev 2010; 36 (5): 410-5.	**Komparatoren**: Chemo- oder Hormontherapie ohne Lapatinib. **Endpunkte**: PFS, OS, response, TTP, EFS. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 3. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 2264.
	ERGEBNISSE
	• **Gesamtüberleben**: Stat. sign. Vorteil für eine Lapatinib-Behandlung (HR 0,80; 95% KI 0,67-0,97, p=0,02). Der Gesamteffekt ist in der Subgruppenanalyse auf die Fälle mit HER2/Neu-positiven Tumoren zurückzuführen. • **PFS**: Stat. signifikanter Vorteil für Lapatinib nur in der Subgruppe der HER2/neu positiven Patienten (HR 0.76 CI 0.60 bis 0.96) • **Schlussfolgerung der Autoren**: Lapatinibbehandlung ist wirksam bei Patientinnen mit HER2/neu positivem matastasiertem Brustkrebs.
Jones et al. Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess **2009**; 13 Suppl 3 1-6. Siehe auch Riera et al. 2009; Stebbing et al. 2010	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit von Lapatinib zur Therapie des HER2 positiven Brustkrebses bei Frauen, die mit Trastuzumab vorbehandelt waren. **Methodik**: Systematischer Review von RCTs. **Suchzeitraum**: k.A. **Intervention**: Lapatinib plus Capecitabin. **Komparatoren**: Capecitabin Monotherapie. **Endpunkte**: TTP, PFS, ORR, OS, QoL, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 1. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 324.
	ERGEBNISSE
	• Die Studie schließt Frauen ein, die bereits mit Trastuzumab, einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt wurden. • **TTP**:stat. sign. Vorteil zu Gunsten Lapatinib plus Capecitabin Behandlung vs. Capecitabin Monotherapie HR 0.57 (95% CI 0.43 to 0.77; p = 0.00013). • **OS**: Kein stat. signifikanter Unterschied. • **PFS:** stat. sign. Vorteil zu Gunsten Lapatinib plus Capecitabin Behandlung vs. Capecitabin Monotherapie. (Kein Effektschätzer angegeben).
Yip et al. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. Anticancer Drugs **2010**; 21 (5): 487-93.	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Auswirkungen der Lapatinibtherapie auf das Überleben bei HER2 überexprimierendem Brustkrebs. **Methodik**: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum**: 2000 bis 2008. **Intervention**: Laptainib Mono- oder Kombinationstherapie. **Komparatoren**: k.A. **Endpunkte**: OS, PFS, Mortalität, TTP, ORR, Clinical benefit rate, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 3 (1 Lapatinib und Capecitabin vs. Capecitabin Monotherapie, 1 Lapatinib und Paclitaxel vs. Placebo und Paclitaxel, 1 Lapatinib und Letrozol vs. Placebo und Letrozol). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 704.
	ERGEBNISSE
	• **PFS**: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 0.61 (95% CI: 0.50–0.74) (Unterschied war in allen drei Einzelstudien signifikant). • **OS**: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 0.76 (95% CI: 0.60–0.97). (Unterschied war in den drei Einzelstudien nicht signifikant).

	• **ORR**: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 2.15 (95% CI: 1.48–3.11). (Unterschied war in allen drei Einzelstudien signifikant). • **Clinical benefit rate**: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 2.23 (95% CI: 1.59–3.12). (Unterschied war in allen drei Einzelstudien signifikant). • Geringe Heterogenität in allen Auswertungen.
NACH VORBEHANDLUNG MIT EINEM ANTHRAZYKLIN UND/ODER TAXAN	
Jassem et al. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. Eur J Cancer **2009**; 45 (16): 2749-58	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Effektivität der Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan. **Methodik**: Systematischer Review von RCTs und nicht randomisierten Studien. **Suchzeitraum:** k.A. **Intervention:** Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel. **Komparatoren:** k.A. **Endpunkte:** Primär: OS, PFS. Sekundär: DR, ORR, unerwünschte Ereignisse, QoL. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 4 RCTs (Vinorelbin vs. Gemcitabin+Vinorelbin; Capecitabin+Bevicizumab vs. Capecitabin; liposom. Doxorubizin vs. Vinorelbin oder Mitomycin+Vinblastin; Oxaliplatin+Fluoroulacil) 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Vinorelbin vs. Capecitabin oder Vinorelbin+Capecitabin). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** k.A. **ERGEBNISSE** • **Überleben (RCTs)**: Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus RCTs (Ausnahme 1 RCT mit stat. signifikanten Vorteil beim PFS für Gemcitabin+Vinorelbin vs. Vinorelbin Monotherapie: mediales PFS 6 Monate vs. 4 Monate (p = 0,0028)). • **ORR (RCTs):** Stat. signifikanter Vorteil zugunsten von Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin (19,8% vs. 9,1%; p = 0,001) in einem RCT. • **Überleben (retrospektive Studie)**: Stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Vinorelbin (3,4 Monate) vs. Capecitabin (6,1 Monate, HR 0,46, p=0,001) und vs. Vinorelbin+Capecitabin (12,7 Monate, HR 0,37, p=0,001) in der retrospektiven Studie. Kein sign. Unterschied zwischen Capecitabin vs. Vinorelbin+Capecitabin. • **QoL, Response:** Keine stat. sign. Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Responsedauer.
Oostendorp et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. Lancet Oncol **2011**; 12 (11): 1053-61	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit und Sicherheit der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden. **Methodik:** Systematischer Review von Phase II und Phase III Studien. **Suchzeitraum:** 1966 bis 2010. **Intervention:** Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin, liposomal Doxorubicin Monotherapie. **Komparatoren:** k.A. **Endpunkte:** Tumor Response Rate, TTP, PFS, OS, SUE. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 22 (10 Capecitabin, 9 Vinorelbin, 3 Gemcitabin, 1 Liposomal Doxorubicin Monotherapie).

	Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.
	ERGEBNISSE
	• Capecitabin und Vinorelbin sind unter den untersuchten Wirkstoffen die wirksamsten. • Es liegt nur limitierte Evidenz für die Wirksamkeit von Gemcitabin und lip. Doxorubicin vor. • **Anmerkung FBMed**: es wurden auch einarmige Studien eingeschlossen
Qi et al. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials. Breast **2012**;	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Vorteil der Kombinationschemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracycline und Taxan behandelt wurden. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum:** bis 2011. **Intervention:** Kombinationschemotherapie. **Komparatoren:** Monochemotherapie. **Endpunkte:** OS, PFS, ORR. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 4. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** 2373.
	ERGEBNISSE
	• **PFS**: stat. signifikanter Vorteil (HR: 0,79, CI: 0,72 bis 0,86; p=0.000) in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie. • **Ansprechrate**: stat. signifikanter Vorteil (RR: 1,47; CI: 1,13 bis 1,91; p<0.004) in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie. • **Gesamtüberleben**: Kein signifikanter Effekt. • Die Subgruppenanalyse favorisiert die Capecitabin basierte Kombinationschemotherapie (PFS: HR 0,77; CI: 0.70 bis 0.86; p<0.000; Ansprechrate: RR: 1,65; CI: 1,06 bis 2,56; p<0.026). • Bei der Gemcitabin basierten Kombinationschemotherapie ergibt sich kein klinischer Vorteil. • **UEs:** In der Kombinationschemotherapiegruppe liegen statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vor (Anämie, Neutropenie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen). • **Schlussfolgerung der Autoren:** Die Bedeutung der Kombinationschemotherapie bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Metaanalyse unklar.
SONSTIGE CHEMOTHERAPIEN	
Wilcken et al. Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007 (Structured abstract). European Journal of Cancer **2008**; 44 (15): 2218-25.	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit der Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. **Suchzeitraum**: 2000-2007. **Intervention**: Chemotherapie. **Komparatoren**: Chemotherapie. **Endpunkte**: Response Rate, PFS, OS. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 63 (8 Studien mit sign. Differenzen im Gesamtüberleben). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A.
	ERGEBNISSE
	OS: • Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11,8 Monate, p=0,0004. • Docetaxel+Capecitabin vs. Docetaxel: 14,5 vs. 11,5 Monate, p=0,0126.

	• Doxorubicin+Paclitaxel vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophasphamid: 23,3 vs. 18,3 Monate, p=0,013. • Paclitaxel+Gemcitabin vs. Paclitaxel: 18,5 vs. 15,8 Monate, p=0,018. • Docetaxel+Doxerubicin vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophasphamid: 22,6 vs. 16,2 Monate, p=0,019. • Capecitabin vs. Fluorouracil+Methothrexat+Cyclophasphamid: 22,0 vs. 18,0 Monate,p=0,02. • Docetaxel vs. Paclitaxel: 15,4 vs. 12,7 Monate, p=0,03. • Etoposid+Ciplatin vs. Paclitaxel: 14,0 vs. 9,5 Monate, p=0,039. • Keine sign. Differenzen zw. der sequentiellen Therapie und Poly-Chemotherapie (aus 3 RCTs).
Xu et al. A Systematic Review of Vinorelbine for the Treatment of Breast Cancer. Breast J **2013**	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von Vinorelbin zur Brustkrebstherapie. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse aus kontrollierten Studien. **Suchzeitraum**: bis 2010. **Intervention**: Vinorelbin basierte Brustkrebstherapie. **Komparatoren**: nicht Vinorelbin basierte Brustkrebstherapie (Capecitabin, Taxan, Mitoxantron, 5-Fluorouracil, Leucovorin). **Endpunkte**: OS, PFS, Response Rate, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 20 (first line: 11, salvage: 9). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: gesamt 5080. **ERGEBNISSE** Ergebnisse zur Salvage Chemotherapie • Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Vinorelbin basierter und nicht Vinorelbin basierter Brustkrebstherapie bei **OS, PFS, Response Rate.**
Wang et al. Efficacy and toxicity of capecitabine-based chemotherapy in patients with metastatic or advanced breast cancer: results from ten randomized trials. Curr Med Res Opin **2012**; 28 (12): 1911-9.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von Capecitabin zur Therapie des metastasierten oder fortgeschrittenen Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. **Suchzeitraum**: 1996 bis 2012. **Intervention**: Capecitabin basierte Chemotherapie. **Komparatoren**: nicht Capecitabin basierte Chemotherapie. **Endpunkte**: Response Rate, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 10. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 2002. **ERGEBNISSE** • **Komplettes oder partielles Ansprechen**: kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Capecitabin basierter und nicht Capecitabin basierter Chemotherapie. • **Gesamtansprechen**: marginaler statistischer Vorteil für Capecitabin (OR 1,21; CI 1,00 bis 1,47; p = 0,053, geringe Heterogenität). • **UEs**: stat. signifikanter Vorteil für Capecitabin bei Neutropenie (OR 0,34; CI 0,19 bis 0,59; p<0,0001, stat. signifikante Heterogenität), Anämie (OR 0,41; CI 0,20 bis 0,85; p=0,0016, geringe Heterogenität), Leukozytopenie (OR 0,50; CI 0,32 bis 0,87; p=0,002). Stat. signifikant höhere Rate bei Durchfall (OR 2,35; CI 1,62 bis 3,42; p<0,001, geringe Heterogenität). Kein Unterschied bei Übelkeit und Erbrechen. • **Schlussfolgerung der Autoren**: Capecitabin basierte Chemotherapie ist vergleichbar in der Wirksamkeit, aber besser verträglich als nicht Capecitabin basierte Chemotherapie.

Dent et al. The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2007. Stand **2010.** Siehe auch Dent (2008)	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von Gemcitabin zur Therapie des metastasierten Brustkrebs. **Methodik:** HTA Bericht. Eingeschlossen wurden RCTs, nichtrandomisierte Studien, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien. **Suchzeitraum**: bis 2010. **Intervention**: Gemcitabin (allein oder in Kombination mit anderen systemischen Therapien). **Komparatoren**: nicht Gemcitabin basierte systemische Therapie. **Endpunkte**: ORR, TTP, OS. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 5 RCTs, 78 einarmige Studien. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A. **ERGEBNISSE** • **Gesamtüberleben:** Die Kombination Gemcitabin+Paclitaxel hat stat. sign. Vorteile vs. Paclitaxel-Monotherapie im Gesamtüberleben bei Patienten mit einer neo- oder adjuvanten Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin (18,5 vs. 15,8 Monate, HR 0,775, 95% KI 0,627-0,959). • Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel kann als Alternative zu Capecitabin und Docetaxel zur first- und second line Behandlung eingesetzt werden, wenn aufgrund der Toxizität eine Behandlung mit Capecitabin und Docetaxel problematisch ist.
Dent et al. The Role of Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, **2007**	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von Doxorubicin zur Therapie des metastasierten Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review von RCTs. **Suchzeitraum**: bis 2006. **Intervention**: Doxorubicin (allein oder in Kombination mit Trastuzumab). **Komparatoren**: Anthrazyklin allein oder in Kombination mit Trastuzumab. **Endpunkte**: Kardiotoxizität, ORR, TTP. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 4 RCTs. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 1190. **ERGEBNISSE** • Liposom. Doxorubicin Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid kann als Alternative zu einer Anthrazyklin-Monotherapie oder Anthrazyklin+Cyclophosphamid eingesetzt werden (sign. geringere Kardiotoxizität).
BEVACIZUMAB	
Cortes et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. Ann Oncol **2012**; 23 (5): 1130-7.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Unerwünschten Ereignissen bei Bevacizumab-Behandlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. **Suchzeitraum**: 1966-2011. **Intervention**: Bavacizumab-Behandlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie. **Komparatoren**: Chemotherapie ohne Bevacizumab Behandlung.

	Endpunkte: number of grade 3 AEs of: arterial thromboembolic events (ATEs); venous thromboembolic events (VTEs); GI perforation; hypertension; proteinuria; haemorrhage; LVD; and febrile neutropenia. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 4 Artikel, 1 Abstract. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 3784.
	ERGEBNISSE
	• Behandlung mit Bavacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Proteinurie (OR = 27,68, p<0,0001), Hypertonie (OR = 12,76, p=0,001), linksventrikuläre Dysfunktion (OR = 2,25, p=0,017) und Blutungsereignisse (OR = 4,07, p=0,006). • Keine statistisch signifikanten Differenzen wurden bei folgenden unerwünschten Ereignissen festgestellt: gastrointestinale Perforation, vaskuläre Ereignisse, fatale Ereignisse oder febrile Neutropenie.
Cuppone et al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. J Exp Clin Cancer Res **2011**; 30 54.	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit und unerwünschte Ereignissen der Bevacizumab-Behandlung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review mit einer Meta-Analyse und einer Meta-Regression-Analyse. **Suchzeitraum**: Bis 2010. **Intervention**: Chemotherapie mit Bevacizumab-Behandlung. **Komparatoren**: Chemotherapie ohne Bevacizumab-Behandlung. **Endpunkte**: Primär: PFS, OS. Sekundär: ORR, Toxizität. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 5. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 3.841.
	ERGEBNISSE
	• **Gesamtüberleben:** Keine stat. sign. Differenz für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung. • PFS: Stat. sign. Vorteil für Bevacizumab (HR 0,68, p<0,0001) nur für First-line-Behandlung. • Behandlung mit Bavacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hypertonie, Proteinurie, Neurotoxizität, febrile Neutropenie und Blutungen.
Dent et al. The Use of Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, **2009**	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit von Bevacizumab in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. **Methodik:** HTA Bericht. Einschluss von RCTs . **Suchzeitraum**: bis 2009. **Intervention**: Bevacizumab mit oder ohne zusätzlicher systemischer Therapie **Komparatoren**: nicht Bevacizumab basierte Therapie. **Endpunkte**: OS, PFS, ORR, QoL, UE. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 3 RCTs, davon eine zur second line Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit Gemcitabin, 2 zur first-line Therapie. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A.
	ERGEBNISSE
	• In die second-line Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mit Anthrazyklin und Taxanen vorbehandelt worden waren. • **Überleben:** Kein stat. signifikanter Vorteil bei OS und PFS.

	• Die Addition von Bevacizumab zu einer Second-line-Chemotherapie und späteren Phasen wird nicht empfohlen.
Lee et al. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs **2011**; 29 (1): 182-8.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von Bevacizumab bei metastasiertem Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum:** bis 2009. **Intervention:** Bevacizumab. **Komparatoren:** Capecitabin, Paclitaxel, Docetaxel. **Endpunkte: Primär:** PFS, OS. Sekundär: ORR, Unerwünschte Ereignisse. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 4. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** 2860.
	ERGEBNISSE • **Gesamtüberleben:** Keine stat. sign. Differenz für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung (HR 0,92; 95% KI 0,82-1,03, p=0,15, I^2=67,1%). • Grenzwertig stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für die Subgruppenanalyse der First-line-Behandlung (HR 0,88; 95% KI 0,77-1,0, p=0,048, I^2=0%). • **PFS**: stat. signifikanter Vorteil von Bevacizumab (HR 0,69 CI 0,58-0,81, p<0,0001). • **ORR**: stat. sign. Differenz zu Gunsten von Bevacizumab. • **Schlussfolgerung der Autoren**: Bevacizumab wird empfohlen für Patientinnen mit HER2 negativem metastasiertem Brustkrebs, die bisher keine cytotoxische Therapie erhalten haben.
Mackey et al. Controlling angiogenesis in breast cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials. Cancer Treat Rev **2012**; 38 (6): 673-88.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Effektivität der Antiangiogenese-basierten Therapie. **Methodik:** Systematischer Review von RCTs. **Suchzeitraum:** Bis 2009. **Intervention:** Bevacizumab, Pazopanib, Axitinib, Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib, Motesanib, AMG-106, Vatalanib, Aflibercept, Ramucirumab, Cediranib. **Komparatoren:** k.A. **Endpunkte:** k.A. **Anzahl der eingeschlossenen Studien:** 9. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** k.A.
	ERGEBNISSE • Phase III trials in advanced BC have demonstrated a reduction in the risk of disease progression (22–52%), improved response rates and net improvements in progression-free survival of 1.2 to 5.5 months, but no significant improvements in overall survival with the addition of bevacizumab to chemotherapy.
Valachis et al. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat **2010**; 122 (1): 1-7.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit der Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in metastasierten Tumoren. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. **Suchzeitraum:** bis 2009. **Intervention:** Chemotherapie mit Bevacizumab. **Komparatoren:** Chemotherapie ohne Bevacizumab. **Endpunkte:** OS, PFS, ORR.

	Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten:** 3163.
	ERGEBNISSE
	• **Gesamtüberleben:** Kein stat. sign. Vorteil für die Addition der Chemotherapie um Bevacizumab (HR 0,90; 95% KI 0,80-1,03, p=0,119). • **PFS:** Stat. sign. Vorteil (HR 0,70; 95% KI 0,60-0,82, p<0,001, bei sign. hoher Heterogenität) für Bevacizumab. Keine Heterogenität in der Subgruppe der Studien mit Bevacizumab+Taxan vs. Taxan. Kein sign. Ergebnis in der Subgruppe Bevacizumab+Capecitabin vs. Capecitabin. • Response-Rate: Stat. sign. Vorteil (RR 1,26; 95% KI 1,17-1,37, p<0,001) für Bevacizumab.
Stebbing et al. Breast cancer (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit der second-line Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab. **Methodik:** Systematischer Review aus RCTs, systematischen Reviews und Beobachtungsstudien. **Suchzeitraum**: bis 2009. **Intervention**: Bevacizumab. **Komparatoren**: Capecitabin. **Endpunkte**: OS, Response Rate, UE, PFS. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 1 (Capecitabin plus Bevacizumab vs. Capecitabin, metastasiertes Stadium, vorbehandelt mit Anthrazyklin und Taxan). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: 462.
	ERGEBNISSE
	• **ORR:** Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Bevacizumab: 20% mit Capecitabin + Bevacizumab vs. 9% mit Capecitabin allein; p = 0.001). • **Überleben:** Kein stat. signifikanter Unterschied bei PFS und OS. • **UE:** The RCT found that hypertension and proteinuria were more common with combination treatment than with chemotherapy alone.
ÖSTROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN	
Flemming et al. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. Breast Cancer Res Treat **2009**; 115 (2): 255-68.	**STUDIENMERKMALE**
	Fragestellung: Wirksamkeit von Fulvestrant zur systemischen Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebs bei Frauen in der Postmenopause. **Methodik:** Systematischer Review aus Phase II und III Studien, RCTs, systematischen Reviews und Meta-Analysen. **Suchzeitraum**: 1996 bis 2008. **Intervention**: Fulvestrant Mono- oder Kombinationstherapie. **Komparatoren**: k.A. **Endpunkte**: TTP, TTF, ORR, CRR, PFS, OS, QoL, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 4 RCTs. **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A.
	ERGEBNISSE
	• **Fulvestrant versus tamoxifen** (1 RCT): At a median follow-up of 14.5 months there were no significant differences seen for **TTP** (primary endpoint), **tumour response** to treatment, **QOL**, or **tolerability**. non-inferiority of fulvestrant could not be confirmed for the primary endpoint of TTP. • **Fulvestrant versus anastrozole** (2 RCTs): significant differences were observed between fulvestrant and anastrozole therapy arms for TTP (primary

	endpoint), **ORR, TTF, OS** (median follow-up ranging from 15.1 to 27.0 months. In favour of fulvestrant, the duration of response (DOR) was significantly improved at 22.1 months follow-up. Keine Unterschiede bei **UEs**. • **Fulvestrant versus exemestane** (1 RCT): At the time of a final analysis, at a median follow-up of 13 months, there were no significant differences for median **TTP** (primary endpoint), **ORR, CBR, or DOR**. No significant difference in **OS**. Keine stat. sign. Unterschiede in **UEs**.
Valachis et al. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol **2010**; 73 (3): 220-7.	**STUDIENMERKMALE** **Fragestellung:** Wirksamkeit von Fulvestrant mit Aromatase-Inhibitoren und Tamoxifen zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs. **Methodik:** Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. **Suchzeitraum**: bis 2008. **Intervention**: Fulvestrant. **Komparatoren**: Andere Hormontherapien. **Endpunkte**: OS, TTP, ORR, Clinical benefit, UEs. **Anzahl der eingeschlossenen Studien**: 4 RCTs (2 mit Anastrozol Vergleich, jeweils eine mit Exemestan und Tamoxifen Vergleich). **Anzahl der eingeschlossenen Patienten**: k.A.
	ERGEBNISSE • Keine stat. signifikante Differenz bei **OS** (HR: 1.047, 95% CI: 0.688–1.592; P = 0.830) und **TTP** (HR: 0.994, 95% CI: 0.691–1.431; P = 0.975). • Keine stat. signifikante Differenz bei **ORR** (pooled OR: 1.044, 95% CI: 0.828–1.315; P = 0.716) oder **clinical benefit** (pooled OR: 0.949, 95% CI: 0.736–1.224; P = 0.687). • **UEs:** Regarding specific treatment-related adverse events, it was observed that fulvestrant had significantly fewer joint disorders than those using either exemestane or anastrozole (pooled OR: 0.621, 95% CI: 0.424–0.909; P = 0.014).

Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): Kommission Mamma. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. Version 2012.1D. Stand: März **2012**.	**LOKO-REGIONÄRES REZIDIV**
	Ipsilaterales Rezidiv nach Brusterhaltender Therapie – lokale Behandlung
	• Erneute Bestrahlung der Mamma (Brachytherapie, externe Bestrahlung) (LoE 3b GoR C).
	Ipsilaterales Rezidiv nach R0-Resektion – Systemische Therapie
	• Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren nach pathohistologischer Re-Evalution des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2) (LoE 2b GoR B). • Chemotherapie (LoE 3b GoR C). • HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren (LoE 5 GoR D). • HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren mit Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patientinnen (LoE 5 GoR D).
	Behandlungsoptionen Loko-regionäres rezidiv bei nicht kurativen Fällen
	• Topische Chemotherapie (Miltefosin) (LoE 3b GoR C). • Begleitende Radio-/Chemotherapie (LoE 3b GoR C). • Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie (LoE 1b GoR B). • Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie (LoE 4 GoR C). • intra-arterielle Chemotherapie (LoE 4 GoR C).
	Thoraxwand-Rezidiv nach Mastektomie / Axilläres Rezidiv Systemische Therapie
	Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren. • Postmenopause (LoE 2b, GoR B). • Prämenopause (LoE 4, GoR C). Chemotherapie (prä- oder postoperativ). • Resezierbare endokrin nicht responsible Tumoren (LoE 3b, GoR C). • Resezierbare endokrin responsible Tumoren (LoE 5, GoR D). • Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 2b, GoR B). Her2-zielgerichtete Therapie bei HER2 überexprimierenden Tumoren • Bei resezierbaren Tumoren (LoE 5, GoR D). • Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patienten (LoE 5, GoR D). • Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 1b, GoR A).
	ZIELGERICHTETE SUBSTANZEN
	Trastuzumab
	beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom als Monotherapie • nach zytostatischer Vorbehandlung (LoE 1b, GoR A). • als First-line Therapie (LoE 2b, GoR B). als Kombinationstherapie • mit Taxanen als First-line Therapie (LoE 1b, GoR A). • mit Paclitaxel/Carboplatin (LoE 1b, GoR A). • Vinorelbin als First-line Therapie (LoE 1b, GoR B). • mit Capecitabon/Docetaxel (LoE 1b, GoR B). • andere zytotoxische Substanzen (LoE 2b, GoR A). • in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b, GoR B). als „treatment beyond progression“ • mit Capecitabin (LoE 1b, GoR B). • mit Lapatinib für schwer vorbehandelte Patienten (LoE 2b, GoR B).
	Lapatibin
	beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom.

	• in Kombination mit Paclitaxel als First-line (LoE 2b GoR B). • in Kombination mit Capecitabin ab Second-line (LoE 1b GoR B). • in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b GoR B).
	Bavacizumab
	beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom First-line in Kombination mit • Paclitaxel (wöchentlich) (LoE 1b, GoR B). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Anthrazyklinen (LoE 2b, GoR B). • Nab-Paclitaxel (LoE 2b, GoR B). • Docetaxel (dreiwöchentlich) (LoE 1b, GoR B). Second-line in Kombination mit • Taxanen (wöchentlich) (LoE 1b, GoR B). • Capecitabin (LoE 1b, GoR B). • Gemcitabin oder Vinorelbin (LoE 1b, GoR B).
	Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms
	First-line Behandlung (nur Mono-Therapien in die Übersicht übernommen). • Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposom. Anthrazyklin (LoE 1b, GoR A). • Docetaxel, Paclitaxel (LoE 1b, GoR A). • Vinorelbin (LoE 3b, GoR B). • Paclitaxel-Albumin (LoE 2b, GoR B). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). Nach Anthrazyklin-Vorbehandlung. • Docetaxel (LoE 1a, GoR A). • Paclitaxel (LoE 1a, GoR A). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Paclitaxel-Albumin (LoE 2b, GoR B). • Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 2b, GoR B). • Vinorelbin (LoE 3b, GoR B). • Docetaxel+Peg-loposom. Doxorubicin (LoE 1b, GoR B). • Etoposid+Cisplatin (LoE 2b, GoR B). Therapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung. • Experimentelle Therapien in Studien (AGO Empfehlung). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Doxorubicin (peg-liposomales) (LoE 2b, GoR B). • Vinorelbin (LoE 2b, GoR B). • Gemcitabin+Vinorelbin (LoE 2b, GoR B). • Gemcitabin+Cisplatin/Carboplatin (LoE 2, GoR B). • Gemcitabin+Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Ixabepilon+Capecitabin (LoE 1b, GoR B). • Eribulin (LoE 1b, GoR B).
	ANMERKUNGEN FBMED
	• Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.
Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Interdisziplinare S3-Leitlinie fur die	**THERAPIE DES LOKALEN/LOKOREGIONALEN REZIDIVS**
	• Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden. • Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl. Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radio-

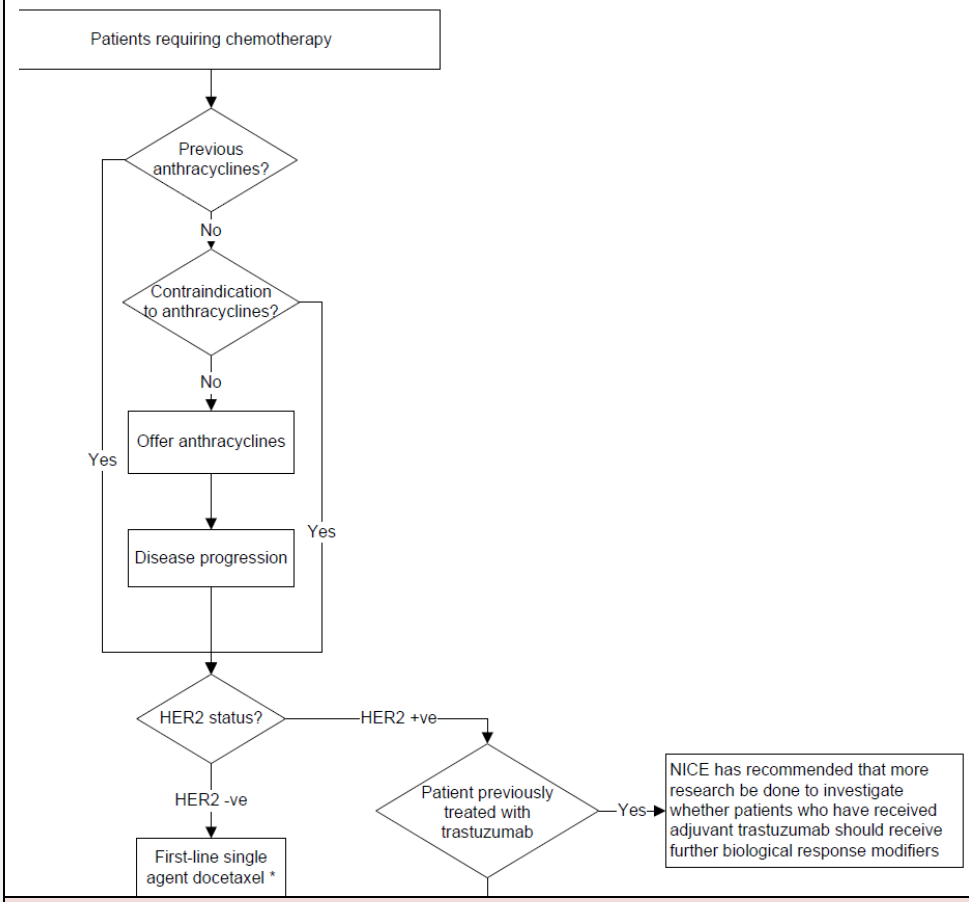
Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung **2012**.	therapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden. Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt. • Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können. • Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein fuhren. Die Überlebensraten werden nicht verbessert. • Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchfuhrbar, stellt die Radiotherapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann. • **Empfehlungen** • Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt. Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann (GCP). • Eine postoperative Radiotherapie kann durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (GCP). • Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein (GCP) (basiert auf retrospektiven Studien).
	ANTI-HER2-THERAPIE (TRASTUZUMAB, LAPATINIB)
	• Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen (GCP). • Bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie sollte eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten (LoE 2b). • Trastuzumab kann bei Patientinnen, bei denen HER2/neu überexprimiert ist, eingesetzt werden. Die Therapie ist nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in Kombination mit Paclitaxel (First-line-Therapie) möglich. Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen. • Bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorbesatz und gleichzeitiger HER2/neu Überexpression kann eine Therapiekombination von Aromatasehemmern (z. B. Letrozol) mit Anti-HER2/neu-Substanzen (Trastuzumab, Lapatinib) das rezidivfreie Intervall verlängern • Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib scheinen auch Hirnmetastasen behandelbar *(Anmerkung FBMed: basiert auf einem RCT mit Lapatinib plus Capecitabin vs. Capecitabin Monotherapie Vergleich).*
	SKELETTMETASTASEN
	• Die Strahlentherapie soll zur lokalen Therapie bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen eingesetzt werden. Indikationen zur Strahlentherapie sind: lokale Schmerzsymptomatik, Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung), Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen (insbesondere neurologische Symptome), pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar), postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, wenn keine R0-Resektion erreicht werden konnte (LoE 1a, GoR A).

	• Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor (z. B. Denosumab) sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung (Kein GoR angegeben).
	BEVACIZUMAB
	• Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden (GCP).
	CHEMOTHERAPIE
	• Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen (GCP). • Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil fuhren, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden (LoE 1a, GoR B). • Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden (LoE 1a, GoR B). • Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. • Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen (LoE 1b, GoR A).
	ENDOKRINE THERAPIE
	• Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus (LoE 1b, GoR A). • Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei: der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs, negativem Hormonrezeptorstatus, Hirnmetastasierung (LoE 1b, GoR A). • Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens (LoE 1a, GoR A). • Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRHAnaloga, Ovarektomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl (LoE 1b, GoR A). • Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung soll bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist (LoE 1a, GoR A).
	ANMERKUNGEN FBMED
	• Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis 2011. • S3 Leitlinie.
Cardoso et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol **2012**; 23	**LOKOREGIONÄRE REZIDIVE**
	• Hochdosis Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor nicht bestrahlt wurde (LoE 3, GoR A). • Begrenzte Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor bestrahlt wurde (LoE 3, GoR B). • Inoperable Patientinnen sollten, sofern möglich, eine radikale Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten mit Boostbestrahlung von makroskopischen Resttumoren erhalten. Eine primäre systemische Therapie mit dem Ziel die Tumorgröße zu verkleinern und den Tumor operabel zu machen sollte jedoch die erste Wahl sein (LoE 3, GoR B). • Im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und die geringe Toxizität ist eine

(Suppl 7) vi11-vi19.	sekundär-adjuvante, endokrine Therapie eine vernünftige Option (LoE 2, GoR B).
	METASTASIERTE TUMORE
	• Systemische Behandlungsoptionen bei einem metastasierten Brustkrebs sind die endokrine Therapie, Chemotherapie, Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen der Knochen (Bisphosphonate, Denosumab) sowie biologische Wirkstoffe wie Trastuzumab und Lapatinib (LoE 1, GoR B). • Chemo-und Hormontherapie sollte nicht gleichzeitig gegeben werden. • Bisphosphonate und Denosumab bei klinisch nachweisbaren Knochenmetastasen (LoE 1, GoR A). • Hormonrezeptorpositiver metastasierter Brustkrebs o Endokrine Therapie, wenn aufgrund der Erkrankung keine schnellere Therapie notwendig erscheint. o Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten adjuvanten Tamoxifentherapie ist bei prämenopausalen Patientinnen die Eierstockablation die präferierte Option (LoE 1, GoR B). o Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten Therapie mit Aromatasehemmern sind bei postmenopausalen Patientinnen Aromatasehemmer die präferierte Option, da sie hinsichtlich der Responserate, progressionsfreien Zeit und (bei Letrozole) des Gesamtüberlebens einen Vorteil gegenüber Tamoxifen zeigen (LoE 2, GoR A). • Anti HER2 positiv –Therapien (z.B. Trastuzumab, Lapatinib) sollten allein oder in Kombination mit Chemotherapie oder endokriner Therapie früh eingesetzt werden bei allen HER2-positiven Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs, wenn keine Kontraindikation besteht (LoE 1, GoR A). o Trastuzumab Therapie sollte bei Progression parallel zur Chemotherpie fortgeführt werden. o Sequentielle Behandlung und Mono-Chemotherapien sind (mit Ausnahme von begründeten Fällen) der Kombinationstherapie vorzuziehen.
	ANMERKUNGEN FBMED
	• Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.
Cardoso et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast **2012**	**THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN BRUSTKREBSES**
	• “Anti-HER-2 therapy should be offered early to all patients with HER-2 MBC, except in the presence of contra-indications to the use of such therapy.” (LoE 1A) (Konsens 91%). • “For patients with ER/HER-2 MBC for whom ET was chosen over CT, anti-HER-2 therapy +ET should be considered with the initiation of endocrine therapy (provided that further anti-HER-2 therapy is available) since anti-HER-2 therapy (either Trastuzumab or lapatinib) in combination with ET has shown substantial PFS benefit (i.e., “time without CT”) compared to ET alone. The addition of anti-HER2 therapy in this setting has not led to a survival benefit.” (LoE 1A) (Konsens 90%). • “Patients progressing on an anti-HER-2 therapy combined with a cytotoxic or endocrine agent should be offered additional anti-HER-2 therapy with subsequent treatment since it is beneficial to continue suppression of the HER-2 pathway. The optimal duration of anti-HER-2 therapy for MBC (i.e. when to stop these agents) is currently unknown.” (LoE 1B) (Konsens 97%). • “It is currently unknown if the best option for patients progressing after receiving one line of trastuzumab cytotoxic agent is to continue trastuzumab in conjunction with another cytotoxic agent or to change to lapatinib in combination with capecitabine. Therefore, both options are viable.” (LoE 1B) (Konsens 90%). • “In patients with HER-2+ MBC who relapse after adjuvant anti-HER-2 therapy, the best option remains unclear, but all such patients should be considered for further anti-HER-2 therapy. The choice of the anti-HER2 agent will depend on country-specific availability, the specific anti-HER2 therapy that was administered, and the relapse free interval.” (LoE 1B) (Konsens 85%). • “In case of progression on trastuzumab, the combination trastuzumab + lapatinib is a reasonable treatment option.” (LoE 1B) (Konsens 83%).

	• "Both combination and sequential single agent CT are reasonable options. Based on the available data, we recommend sequential monotherapy as the preferred choice for MBC. Combination CT should be reserved for patients with rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or need for rapid symptom and/or disease control." (LoE 1B) (Konsens 96%). • "In the absence of medical contra-indications or patient concerns, anthracycline or taxane-based regimens, preferably as single agents, would usually be considered as first line CT for HER-2 negative MBC, in those patients who have not received these regimens as adjuvant treatment and for whom chemotherapy is appropriate. Other options are, however, available and effective, such as capecitabine and vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient." (LoE 1A) (Konsens 71%). • "In patients with taxane-naive and anthracycline-resistant MBC or with anthracycline cumulative dose or toxicity (i.e., cardiac) who are being considered for further CT, taxane-based therapy, preferably as single agents, would usually be considered as treatment of choice. Other options are, however, available and effective, such as capecitabine and vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient" (LoE 1A) (Konsens 59%). • "In patients pre-treated with anthracycline and taxanes (in the adjuvant or metastatic setting) and who do not need combination CT, capecitabine single agent is the preferred choice." (LoE 1B) (Konsens 56%). • "Bevacizumab combined with a taxane as 1st line therapy for MBC provides only a moderate benefit in PFS and no benefit in OS. The absence of known predictive factors for bevacizumab efficacy renders recommendations on its use difficult and it is a research priority. Bevacizumab can only therefore be considered as an option in selected cases." (LoE 1A) (Konsens 74%).
	ANMERKUNGEN FBMED • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • Basierend auf Literatur wurden Empfehlungen vorformuliert. Konsenszahlen basieren auf einer Abstimmung über die vorformulierten Aussagen.
integraal kankercentrum Nederland. Mammacarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. **2012**	**LOKALE UND LOKOREGIONÄRE REZIDIVE** Lokalrezidiv nach Mastektomie • wenn möglich, sollte die vollständige chirurgische Entfernung und anschließend die hochdosierte Strahlentherapie des gesamten Mastektomiegebiets angestrebt werden (LoE 3). Bei Inoperabilität erfolgt eine hochdosierte Strahlentherapie ohne chirurgischen Eingriff. • Wenn ein isoliertes Lokalrezidiv in der Narbe oder in einem regionalen zuvor bestrahlten Bereich auftritt ist hochdosierte Strahlentherapie nicht möglich. In diesem Fall führt eine low-dose Re-Bestrahlung mit Hyperthermie zu einem besseren Ergebnis als eine low-dose Re-Betrahlung allein (LoE 2). • Es gibt Hinweise darauf, dass bei einem lokalen Rezidiv im bestrahlten Gebiet eine tumorverkleinernde Therapie im Vorfeld einer Hyperthermie mit Re-Bestrahlung eine bessere lokale Kontrolle ermöglicht. Lokale Behandlung von lokalen Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (BET) • Bei einem isolierten Rezidiv nach BET führt die Mastektomie zur besten lokale Kontrolle (LoE 3). • Auch nach BET ist ein Teil (18-27%) der Lokalrezidive nicht operabel. In diesen Fällen ist eine erneute Bestrahlung mit Hyperthermie ratsam, sofern eine hohe Dosis der Strahlentherapie (50 Gy gesamte Mamma mit Boost) möglich ist. regionäre Rezidive • Für regionäre Rezidive gelten im Allgemeinen die gleichen Behandlungsstrategien wie für Lokalrezidive. Systemische Behandlung des lokoregionären Rezidivs • Eine sekundäre adjuvante Hormontherapie führt bei der Behandlung von lokoregionären Rezidiven zu einem verbesserten krankheitsfreien Überleben (LoE 3).

	• Für nicht resezierbare lokoregionäre Rezidive kann die lokoregionäre Kontrolle des Rezidivs möglicherweise durch eine neoadjuvante Chemotherapie verbessert werden. Hierfür liegen jedoch keine ausreichenden Nachweise aus der Literatur vor (LoE 3).
	METASTASIERTES MAMMAKARZINOM
	Hormontherapie • Hormontherapie Bei positivem Estrogenrezeptor abhängig vom Status der Menopause. Bei rascher Progression erhält die Chemotherapie den Vorzug vor der Hormontherapie. • Bei prämenopausalen Patientinnen mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs führt die Kombination von Tamoxifen mit LHRH zu einem längeren PFS Behandlung mit einem der Wirkstoffe allein (LoE 1). • Bei postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zeigen Aromatase-Inhibitoren (steroidale und nichtsteroidale) eine höhere Remissionsrate und ein längeres PFS als Tamoxifen (LoE 1). Chemotherapie • Behandlung der Wahl bei folgenden Eigenschaften des Rezidivs: Hormon-Rezeptor negativ, Hormontherapie nicht wirksam, Krankheit ist rasch fortschreitend, umfangreiche und schnell wachsenden viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Lymphangitis), schwere Zytopenie aufgrund massiver Knochenmarksmetastasen. Anthrazykline und Taxane • Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Mittel zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs. • Taxoide sind weniger effektiv als ein ausreichend dosiertes Anthrazyklin. Hinzufügen eines Taxoids zur anthrazyklinhaltigen Therapie verlängert das progressionsfreie Intervall, aber nicht das Überleben (LoE 1). • Capecitabin ist ein wirksames Mittel nach der Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen (LoE 3). • Die Kombination von zwei Zytostatika führt zu längerem progressionsfreies Intervall als sequenzielle Therapie, aber auch zu mehr Nebenwirkungen. Zugabe eines dritten Agenten liefert keine Überlebensvorteile bei größer Toxizität (LoE 1). HER2 positive Patientinnen • Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan (Paclitaxel sowie Docetaxel) als First-Line-Therapie wirksamer als Monotherapie (LoE 1). • Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Taxanen oder Vinorelbin erhöht die Chance einer Remission und verlängert progressionsfreies Intervall und Überleben (LoE 1). • Bei Trastuzumab Versagen ist eine Vortsetzung der HER2 Blockadetherapie effektiver als eine Fortsetzung der Therapie ohne HER2 Blockade. • Hinzufügen einer HER2-Blockade zur hormonellen Therapie verbessert Response und PFS (LoE 1). • Zugabe von Bevacizumab zu Paclitaxel ist wirksamer als die Behandlung mit Paclitaxel allein. Bevacizumab verlängert PFS bei einem Anstieg der Nebenwirkungen. Kein Anstieg der Überlebensrate nachweisbar (LoE 3). Bisphosphonate • Bisphosphonate reduzieren die Progression der Knochenmetastasen (LoE 1).
	ANMERKUNGEN FBMED
	• Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis 2010. • Mit S3 Vorgehen vergleichbar.
National Institute for Health	**SYSTEMISCHE THERAPIE**
	• Bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium, für die eine Therapie mit

and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Stand: Februrar 2009. London: NICE, 2009	Anthrazyklinen nicht geeignet ist (Kontraindikation oder bereits erfolgte Vorbehandlung) soll eine systemische Chemotherapie in der folgenden Sequenz angeboten werden: o First-line: Docetaxel Monotherapie (Evidenz aus 1 Leitlinie, 2 syst. Reviews, 4 RCTs) o Second-line: Vinorelbin (Evidenz aus : 1 RCT (vs. Capacitabin) und 2 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe oder Capecitabin (Evidenz aus Monotherapie o Third-line: Capecitabin oder Vinorelbin Monotherapie (9 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe und 1 retr. Fallserie) je nach Einsatz in der Second line Therapie). • Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel (entsprechend der Zulassung) ist empfohlen als Option für die Behandlung metastasierter Stadien nur wenn Docetaxel Monotherapie oder Docetaxel in Kombination mit Capecitabin ebenso geeignet sind (in den meisten Fällen sollten die Patientinnen mit einer Taxan-Monotherapie (vorzugsweise Docetaxel) beginnen, gefolgt von einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Capecitabin, gefolgt von Capecitabin oder Vinorelbin.) • Bei Patienten in Behandlung mit Trastuzumab im fortgeschrittenen Stadium, soll die Behandlung abgebrochen werden zum Zeitpunkt der Progression außerhalb des ZNS. Kein Abbruch bei Progression innerhalb des ZNS.
Siehe auch: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment- evidence review. Stand: Februrar 2009. London: NICE, 2009	 **ANMERKUNGEN FBMED** • Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis 2008. • Vergleichbar mit S3 Vorgehen.
Sautter-Bihl. DEGRO Practical Guidelines	**POSTMASTECTOMY RADIOTHERAPY (PMRT) – RATIONALE AND INDICATIONS** • PMRT of the chest wall decreases the local recurrence rate (LoE 1a). • In patients with a high risk of local recurrence, PMRT improves survival (LoE 1a). • PMRT of the chest wall is indicated in patients with

for Radiotherapy of Breast Cancer I. Strahlenther Onkol No. 7 **2008.**	o T3/T4 tumors (LoE 2a, GoR A). o R1/R2 resection (LoE 2a, GoR A). o pN+ (> 3) (LoE 1a, GoR A). • Patients with 1–3 positive axillary nodes may profit from PMRT (LoE 1a, GoR 0). • After primary systemic treatment, the indication for PMRT should be based on the preoperative tumor stage (T- and N-status) irrespective of response to systemic treatment (LoE 2a, GoR A). Statement RT-4 of the German Cancer Society.
	RADIOTHERAPY OF THE REGIONAL LYMPH NODE AREAS
	• The benefit of postoperative irradiation of the lymphatic pathways has not been proven in prospective randomized trials, therefore, the decision has to be made individually (LoE 3b). • There is no indication for radiotherapy of the axilla, when sentinel node biopsy was tumor-negative (LoE 1b, GoR A). • Radiotherapy of the axilla is indicated o in presence of residual tumor in the axilla (LoE 2b, GoR A). o in case of clinically apparent tumor spread to the axilla or in case of positive sentinel node biopsy without or after incomplete axillary dissection (LoE 3b, GoR A). There are no sufficient data supporting irradiation of the axilla in case of extracapsular tumor spread. • Radiotherapy of the supra-/infraclavicular nodes is recommended o when more than three nodes are positive (LoE 2a, GoR B). o in case of tumor spread to level III (LoE 3b, GoR B). o when radiotherapy of the axilla is indicated (LoE 3b, GoR B). • Radiotherapy of the internal mammary nodes is generally no longer recommended except in clinical trials. *Statement RT-5 of the German Cancer Society*
	RADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AND PRIMARILY INOPERABLE TUMORS
	• For patients with tumors that are irresectable at diagnosis (stage IIIB) primary systemic treatment is recommended, followed by surgery and radiotherapy (LoE 1b, GoR A). • If primary systemic treatment fails to achieve operability, radiotherapy is recommended, possibly in combination with concomitant systemic treatment (GoR B). *Statement RT-6 of the German Cancer Society.*
	TIMING AND SEQUENCING OF RADIOTHERAPY
	• The most effective sequencing of radiotherapy and systemic treatment cannot be defined on the basis of current data. Postoperative sequencing should be determined according to the predominant risk of recurrence as the optimal time point for each treatment is unclear (LoE 1a, GoR B). • Consistent data referring to sequencing of radiotherapy and trastuzumab are not yet available. • Simultaneous application of trastuzumab and radiotherapy does not seem to enhance toxicity and is feasible, provided that no IMC irradiation is performed (LoE 3a). • Antiestrogen treatment may be performed simultaneously with radiotherapy or sequentially (LoE 1a). *Statement RT-7–9 of the German Cancer Society*
	ANMERKUNGEN FBMED
	• Suchzeitraum der Literaturrecherche:k.A. • Vergleichbar mit S3 Vorgehen. • Ziel der Arbeit war eine Aktualisierung der 2006 publizierten Leitlinie der „Ex-

	pertengruppe Mammakarzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer. Version 3.2012 **2012**	**CHEMOTHERAPEUTISCHE MONOTHERAPIEN** • Anthrazykline (Doxorubicin, liposom. Doxorubicin, Epirubicin) (GoR 2A). • Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin) (GoR 2A). • Capecitabin, Gemcitabin (GoR 2A). • Vinorelbin, Eribulin (GoR 2A). Aufgeführte präferierte und andere Poly-Chemotherapien hier nicht übernommen. **FIRST-LINE WIRKSTOFFE FÜR HER-2-POSITIVEN PATIENTINNEN** • Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (GoR 1). • Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel (GoR 2A). • Trastuzumab mit Paclitaxel +/- Carboplatin (GoR 2A). • Trastuzumab mit Docetaxel (GoR 2A). • Trastuzumab mit Vinorelbin (GoR 2A). • Trastuzumab mit Capecitabin (GoR 2A). **ANDERE CHEMOTHERAPEUTISCHE MONOTHERAPIEN** • Cyclophosphamid (GoR 2A), Mitoxantron (GoR 2A), Cisplatin (GoR 2A), Etoposid (GoR 2B), Vinblastin (GoR 2A), Fluorouracil (GoR 2A), Ixabepilon (GoR 2A). **ANMERKUNGEN FBMED** • Siehe zur Methode: www.nccn.com.
Crump / Cancer Care Ontario (CCO) The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer Practice Guideline Report. **2010**	**TRASTUZUMAB** • Trastuzumab in Kombination mit 6 Zyklen von 3-mal wöchentlich Paclitaxel (175mg/m2) oder 6 Zyklen 3-mal wöchentlich Docetaxel (100mg/m²) sind empfohlen als First-line Therapie bei HER-2-überexprimierenden metastasierten Tumoren. • Trastuzumab+Doxorubicin nicht empfohlen. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab in anderen Kombinationen, keine Empfehlung zu einem Einsatz in anderen Kombinationen möglich. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie, keine Empfehlung zum Monotherapie Einsatz möglich. **ANMERKUNGEN FBMED** • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • keine LoE und GoR angegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Januar 2013):

Cochrane Library am 30.01.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	breast:ti or mammary:ti (Word variations have been searched)	13139
#2	cancer*:ti or tumor*:ti or tumour*:ti or carcinoma*:ti or neoplasm*:ti (Word variations have been searched)	46579
#3	#1 and #2	11190
#4	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	3501
#5	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Radiotherapy - RT]	706
#6	#3 or #4 or #5	11798
#7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	3326
#8	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	2992
#9	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	11108
#10	metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw or advanced:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57737
#11	stage:ti,ab,kw and IV or 4:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11380
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	64959
#13	#6 and #12: from 2008 to 2013	859

Cochrane Reviews [38] | Other Reviews [58] | Technology Assessments [37] |

MEDLINE (PubMed) am 30.01.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#5	Search (breast[Title]) OR mammary[Title]	199280
#6	Search ((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR neoplasm*[Title]	1173399
#7	Search (#5) AND #6	141916
#8	Search ("breast neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "breast neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms]	44647
#9	Search (#7) OR #8	156188
#10	Search ((((metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR relaps*[Title/Abstract]) OR advanced[Title/Abstract]	854772
#11	Search (stage[Title/Abstract]) AND IV[Title/Abstract]	31815
#12	Search (stage[Title/Abstract]) AND 4[Title/Abstract]	117714
#13	Search ((#10) OR #11) OR #12	950154
#14	Search (("neoplasm metastasis"[MeSH Terms]) OR "recurrence"[MeSH Terms]) OR "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms]	351994
#15	Search (#13) OR #14	1075181
#16	Search (#9) AND #15	56783
#17	Search ((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Em-	140846

	base[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))	
#18	Search (#16) AND #17	852
#25	Search (#9) AND #15 Filters: Meta-Analysis; Technical Report	316
#26	Search (#18) OR #25	950
#27	Search (#18) OR #25 Filters: published in the last 5 years Sort by: Author	439

Nach Dublettenkontrolle ergab diese Recherche insgesamt 574 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Leitlinien Recherche zum Wirkstoff Pertuzumab (November 2012):

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 06.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search breast neoplasms[MeSH Terms]	196770
#4	Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract]	301158
#5	Search ((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	1787893
#6	Search (#4) AND #5	224598
#7	Search (#3) OR #6	268349
#8	Search guideline*[Title]	43853
#9	Search (#7) AND #8	867
#11	Search (#3) OR #6 Filters: Practice Guideline; Guideline	415
#12	Search (#11) OR #9	1085
#13	Search (#11) OR #9 Filters: Publication date from 2012/04/01 to 2012/12/31	52

#13 0 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Mammakarzinom, breast cancer in verschiedenen Variationen gesucht.

Die Recherche ergab insgesamt 14 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Leitlinien Recherche zum Wirkstoff Pertuzumab (April 2012):

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 16.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#9	Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh]	33061
#10	Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract]	290664
#11	Search ((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	1722635
#12	Search (#10) AND #11	216090
#13	Search (#9) OR #12	220824
#14	Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]	727501
#15	Search stage IV[Title/Abstract]	13089
#16	Search (#14) OR #15	733605
#17	Search (#16) AND #13	58301
#18	Search (#16) AND #13 Limits: Practice Guideline, Guideline	92
#19	Search guideline*[Title]	42080
#20	Search (#17) AND #19	147
#21	Search (#18) OR #20	193
#22	Search (#18) OR #20 Limits: Publication Date from 2011/05/01 to 2012	18

#22: 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Die Recherche ergab insgesamt 10 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Leitlinien Recherche zum Wirkstoff Eribulin (Mai 2011):

Es wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit dem Suchbegriff „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Die Recherche ergab insgesamt 25 Quellen.

Literatur:

Amir E, Ocana A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2010; 36 (5): 410-5.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): Kommission Mamma. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. Version 2012.1D. Stand: März 2012. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/21_2012D_Chemotherapie_bei_metastasiertem_Mammakarzinom.pdf, Zugriff am 26.04.2012.

Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138 (2): 221-9.

Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. 2010; (11): CD003368.

Cancer Care Ontario (CCO). The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/*neu*-overexpressing Breast Cancer. Stand: September 15, 2011. Cancer Care Ontario: Toronto, 2011.

Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vi11-vi19.

Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, Francis P, Gligorov J, Kyriakides S, Lin N, Pagani O, Senkus E, Thomssen C, Aapro M, Bergh J, Di LA, El SN, Ganz PA, Gelmon K, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Leadbeater M, Mayer M, Rodger A, Rugo H, Sacchini V, Sledge G, Van't Veer L, Viale G, Krop I, Winer E. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast 2012; 21(3): 242-52.

Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 2009; (2): CD003372.

Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2011; 37 (4): 312-20.

Cortes J, Calvo V, Ramirez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, Vidal M, Munoz E, Perez J, Dawood S, Saura C, Di CS, Gonzalez-Martin A, Bellet M, Silva OE, Miles D, Llombart A, Baselga J. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. Ann Oncol 2012; 23 (5): 1130-7.

Crump M, Trudeau M, Sinclair S, O'Malley F, Breast Cancer Disease Site Group. The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. Stand: Juni 2010. Toronto: Cancer Care Ontario, 2010.

Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, Puglisi F, Fabi A, Sperduti I, Carlini P, Milella M, Nistico C, Russillo M, Papaldo P, Ferretti G, Aapro M, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. J Exp Clin Cancer Res 2011; 30: 54.

Dent R, Haynes AE, Enright K, Hamm C, Trudeau M, Eisen A. The Use of Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

Dent S, Messersmith H, Trudeau M. The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

Dent S, Rumble RB, Vandenberg T, Clemons M, Messersmith H. The Role of Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

Dent S, Messersmith H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2008; 108 (3): 319-31.

Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2009; 115 (2): 255-68.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. Vom 17. März 2011. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe: Beschluss zu Eribulin. Vom 19. April, 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.

Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2011; 22 (6): 1308-17.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Auftrag V06-05 Version 1.0 Stand: 29.09.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008.

integraal kankercentrum Nederland. Mammacarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2012/Mammacarcinoom+2012.pdf , Zugriff am 12.11.2012.

Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. Eur J Cancer 2009; 45 (16): 2749-58.

Jones J, Takeda A, Picot J, von KC, Clegg A. Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess 2009; 13 (Suppl 3): 1-6.

Lee JB, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, Lee ES, Kim YH, Kim JS, Seo JH. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs 2011; 29 (1): 182-8.

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Interdisziplinare S3-Leitlinie fur die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF Leitlinien-Register Nummer 032-045OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf, Zugriff am 09.08.2012.

Mackey JR, Kerbel RS, Gelmon KA, McLeod DM, Chia SK, Rayson D, Verma S, Collins LL, Paterson AH, Robidoux A, Pritchard KI. Controlling angiogenesis in breast cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials. Cancer Treat Rev 2012; 38 (6): 673-88.

Madarnas Y, Haynes AE, Eisen A. The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

Mao C, Yang ZY, He BF, Liu S, Zhou JH, Luo RC, Chen Q, Tang JL. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. 2012; (7): CD008926.

National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Recommendations for use of Bisphosphonates for advanced breast cancer. Stand: 2011. http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/print/ch08.php, Zugriff am 16.05.2011.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, Zugriff am 14.11.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment- evidence review. Stand: Februrar 2009. London: NICE, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Stand: Februrar 2009. London: NICE, 2009.

Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, van der Graaf WT, Ottevanger PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. Lancet Oncol 2011; 12 (11): 1053-61.

Petrelli F, Barni S. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated with Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2012. Dec 28. [Epub ahead of print].

Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, Mackey JR, Nabholtz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonneterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (12): 1980-6.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials. Breast 2012. Aug 14. [Epub ahead of print].

Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, He AN, Yao Y. Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2013; 29 (2): 117-25.

Riera R, Soarez PC, Puga ME, Ferraz MB. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. Sao Paulo Med J 2009; 127 (5): 295-301.

Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, Haase W, Dunst J, Wenz F, Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther Onkol 2008; 184 (7): 347-53.

Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010.

Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulias V, Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 73 (3): 220-7.

Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, Georgoulias V, Mavroudis D, Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 2010; 122 (1): 1-7.

Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. 2012; (7): CD008941.

Wang Y, Yang H, Wei JF, Meng L. Efficacy and toxicity of capecitabine-based chemotherapy in patients with metastatic or advanced breast cancer: results from ten randomized trials. Curr Med Res Opin 2012; 28 (12): 1911-9.

Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007 (Structured abstract). European Journal of Cancer 2008; 44 (15): 2218-25.

Xu HB, Xu Q, Li L. A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137 (6): 1005-13.

Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC. A Systematic Review of Vinorelbine for the Treatment of Breast Cancer. Breast J 2013. Jan 16. [Epub ahead of print].

Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. Anticancer Drugs 2010; 21 (5): 487-93.