# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)

### Roche Pharma AG

### Modul 3 A

Kadcyla als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

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

### Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	erzeichnis	2
	gsverzeichnis	
	ngsverzeichnis	
	lul 3 – allgemeine Informationen	
	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.1		
3.1.2		
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
	Referenzliste für Abschnitt 3.1	
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	26
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4		
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	
	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	70
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige	
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Anforderungen aus der Fachinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz	
2 4 4	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4	123
	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	104
Sa 2.5.1	atz 5 SGB VReferenzliste für Abschnitt 3.5	124
5.5.1	Keierenziiste tur Abschnitt 3.5	127

### **Tabellenverzeichnis**

	Seite
Tabelle 3-1: Arzneimittel, die zur Therapie von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen sind (Zytostatika, Antikörper und Proteinkinaseinhibitoren) Stand 08/2019	12
Tabelle 3-2: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs	27
Tabelle 3-3: Übersicht zu unterschiedlichen Definitionen der pathologischen Komplettremission (pCR) [80]	33
Tabelle 3-4: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2013 – 2014	39
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [3]	40
Tabelle 3-6: Relatives Überleben, ICD-10 C50 für das Jahr 2014. [3]	40
Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Größe der T-DM1-Zielpopulation	
Tabelle 3-8: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der T-DM1-Zielpopulation für die adjuvante Behandlung	
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2019 – 2024	48
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der T-DM1 Zielpopulation für die Jahre 2019 – 2024 für das neu zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet	49
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit T-DM1 im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2019	51
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	52
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	85
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	87
Tabelle 3-22: Plan zur Dosisreduktion	96

### Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen [38]	30
Abbildung 3-2: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für Immunhistochemie [1]	31
Abbildung 3-3: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für <i>in-situ-</i> Hybridisierung [1]	32
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells	42

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5 FU	5-Fluorouracil
AC	Anthrazyklin, Cyclophosphamid
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALT	Alanintransaminase (= Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartattransaminase (= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bpCR	breast pathologic Complete Response (Pathologische Komplettremission im Brustgewebe)
BRCA	Breast Cancer (Brustkrebsgen)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CEP17	Chromosome Enumeration Probe 17
СНМР	Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA Ausschuss für Humanarzneimittel)
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
CK 5/6	Cytokeratin 5/6
DCIS	Ductal Carcinoma In Situ (duktales Karzinom in situ)
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMP	Disease Management Programme (Strukturiertes Behandlungsprogramm)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (Fernrezidivfreies Intervall)
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs)

Abkürzung	Bedeutung		
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab		
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid		
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)		
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Zulassungsbericht)		
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)		
ESMO	European Society for Medical Oncology		
EU	Europäische Union		
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid		
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid		
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung		
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss		
GBG	German Breast Group		
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland		
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung		
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon		
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= Aspartattransaminase, AST)		
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanintransaminase, ALT)		
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)		
HR	Hazard Ratio		
HRT	Hormone Replacement Therapy (Hormonersatztherapie)		
i.v.	Intravenös		
iDFS	invasive Disease-Free Survival (Invasiv-Krankheitsfreies Überleben)		
IgG	Immunglobulin G		
IHC	Immunohistochemistry (Immunhistochemie)		
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)		
INN	International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)		
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen		
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen		
IRR	Infusion-Related Reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)		

Abkürzung	Bedeutung		
ISH	In-situ-Hybridisierung		
IU	International Unit		
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung		
КНІ	Kongestive Herzinsuffizienz		
Ki-67	Kiel 67 (Marker für die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation)		
LCIS	Lobular Carcinoma In Situ (Lobuläres Karzinom in-situ)		
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)		
NCCN	National Comprehensive Cancer Network		
NRH	Nodular Regenerative Hyperplasia (Noduläre regenerative Hyperplasie)		
NYHA	New York Heart Association		
OG	Obergrenze		
pCR	pathological Complete Response (Pathologische Komplettremission)		
PgR	Progesteron-Rezeptor		
RKI	Robert Koch-Institut		
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion		
s.c.	subcutaneous (Subkutan)		
SGB	Sozialgesetzbuch		
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)		
T-DM1	Trastuzumab Emtansin		
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis (Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung)		
tpCR	total pathological Complete Response (Totale pathologische Komplettremission)		
TRM	Tumorregister München		
UG	Untergrenze		
UICC	Union Internationale Contre le Cancer		
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normalwertes)		
VerfO	Verfahrensordnung		
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Abkürzung	Bedeutung
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei HER2positivem (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) frühem Brustkrebs lautet:

### "Brustkrebs im Frühstadium (EBC - Early Breast Cancer)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen." [1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das zu bewertende neue Anwendungsgebiet von T-DM1 zur adjuvanten Behandlung bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, lautet:

"die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab." [2-5]

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 14. Februar 2019 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2018-B-232). Die Beratung bezog sich auf die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer präoperativen systemischen Behandlung, die eine anti-HER2-gerichtete Behandlung einschließt, eine Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten aufweisen. [2-5]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für T-DM1 als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium die nach einer präoperativen systemischen Behandlung, die eine anti-HER2 gerichtete Behandlung

einschließt, eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, ist:

"Die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab." [2-5]

Weiter führt der G-BA in seiner Niederschrift zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus:

"Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol, das Antiestrogen Tamoxifen, die Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH-) Analoga Goserelin und Leuprorelin, die Zytostatika Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluoruracil (5 FU), Methotrexat, Paclitaxel und Vincristin, die HER-2-gerichteten Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab sowie die Proteinkinaseinhibitoren Everolimus, Lapatinib und Neratinib zugelassen.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das metastasierte Mammakarzinom."

Der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Im Folgenden wird die Wahl der ZVT aus der Sicht von Roche anhand der in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA genannten Kriterien begründet.

### Ad 1. "Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben."

Für die adjuvante Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs sind neben T-DM1 die in Tabelle 3-1 aufgeführten Medikamente zugelassen:

Tabelle 3-1: Arzneimittel, die zur Therapie von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen sind (Zytostatika, Antikörper und Proteinkinaseinhibitoren) Stand 08/2019

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]	
Stickstofflost-Analo	Stickstofflost-Analoga (L01AA)		
Cyclophosphamid	Endoxan <sup>®</sup>	"Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:	
		- () - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie"[6]	

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]
Folsäure-Analoga (	(L01BA)	
Methotrexat	Methotrexat GRY®	"Mammakarzinome
		<ul> <li>in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium." [7]</li> </ul>
Pyrimidin-Analoga	(L01BC)	
5-Fluorouracil	Benda-5 FU	"4.1 Anwendungsgebiete –
		Adjuvante Therapie des primären invasiven     Mammakarzinoms" [8]
Vinca-Alkaloide un	nd Analoga (L01CA)	
Vincristin	Vincristinsulfat- Teva®	"Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:
		soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mamma- karzinom" [9]
Taxane (L01CD)		
Paclitaxel	Paclitaxel	"Mammakarzinom:
	Onkovis®	Paclitaxel onkovis ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkovis sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.
		"[10]*
Docetaxel	Taxotere®	"Brustkrebs  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 negativem Brustkrebs 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 (siehe Abschnitt 5.1)" [11]*
Anthrazykline und verwandte Substanzen (L01DB)		
Doxorubicin	Doxorubicin- hydrochlorid Teva®	"4.1 Anwendungsgebiete  – Mammakarzinom" [12]
Epirubicin	BENDAEPI®	"Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: – Mammakarzinom …" [13]

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]
Platinverbindunge	n (L01XA)	
Carboplatin	Carboplatin-GRY®	Keine Zulassung bei Brustkrebs für Carboplatin [14], jedoch in Kombination zugelassen über das Anwendungsgebiet von Herceptin®:
		"Brustkrebs im Frühstadium
		Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC) indiziert:
		in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin." [14-16]
Monoklonale Antil	körper (L01XC)	
Trastuzumab	Herceptin® i.v./s.c.	"Brustkrebs im Frühstadium
		Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC) indiziert:
		<ul> <li>nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>
		<ul> <li>nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel.</li> </ul>
		– in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.
		- in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
		Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)." [15, 16]*
Pertuzumab	Perjeta <sup>®</sup>	"Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC)
	Infusionskonzentrat	Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:
		• neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).
		• adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)*."
		Verweis in Abschnitt 5.1:
		"Adjuvante Behandlung
		Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert." [17]*

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation [Quelle]
Proteinkinase-Inhibitoren (L01XE)		
Neratinib	Nerlynx <sup>®</sup>	"Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2 überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumabbasierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben." [18]
*Es wird nur die Indikation beim frühen Brustkrebs dargestellt		

 $<sup>5\;</sup>FU=5\text{-}Fluorouracil;\;AC=Anthracyclin,\;Cyclophosphamid;\;EBC=Brustkrebs\;im\;Fr\"{u}hstadium;$ 

Für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium sind neben den o. g. Zytostatika, Antikörpern, Proteinkinaseinhibitoren auch antihormonelle Therapien zugelassen. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden die zugelassenen antihormonellen Therapien zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms jedoch nicht in Tabelle 3-1 aufgeführt, da im vorliegenden Anwendungsgebiet - analog zu den Leitlinienempfehlungen - davon auszugehen ist, dass Patientinnen mit positivem Hormonrezeptor-Status eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten.

Die Brustkrebserkrankung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs wird vorrangig durch die Überexpression des spezifischen Biomarkers HER2 charakterisiert, der eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 ermöglicht.

Als zielgerichtete Anti-HER2-Therapie für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs sind die Wirkstoffe Trastuzumab, Pertuzumab und Neratinib, Letzteres ausschließlich für die erweiterte adjuvante Behandlung nach Trastuzumab, zugelassen.

Das geplante neue Anwendungsgebiet von T-DM1 umfasst Patienten, bei denen nach Abschluss einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie und vollständiger Resektion des Primärtumors eine pathologisch diagnostizierte invasive Resterkrankung vorliegt und daher unmittelbar eine adjuvante Therapie indiziert ist.

Dies entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Neratinib. Neratinib ist nach Abschluss einer vorherigen adjuvanten Trastuzumab-basierten Therapie bei erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2 überexprimierendem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium zugelassen. Neratinib kommt somit im geplanten Anwendungsgebiet von T-DM1 nicht als ZVT in Frage.

Abweichend von der Aufzählung zugelassener Substanzen in der Niederschrift des G-BA im Anwendungsgebiet von T-DM1 geht aus dem Indikationstext von Everolimus (Afinitor) hervor, dass die Zulassung explizit auf die Behandlung von Patienten mit HER2-negativem Brustkrebs beschränkt ist. Zudem sind laut Abschnitt 4.1 der Fachinformation und der Beschreibung der pivotalen Studien die Patienten im Anwendungsgebiet von Everolimus nicht krankheitsfrei und werden nicht mit kurativer Intention behandelt, da sie entweder ein Rezidiv oder eine

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

Progression nach einer endokrinen Vortherapie haben müssen. Everolimus fällt somit nicht in das Anwendungsgebiet von T-DM1. [2, 19]

Für die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin, die zur Therapie von sowohl Patienten mit metastasierter als auch Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt wird, geht ebenfalls aus dem Indikationstext der Fachinformation hervor, dass die Erkrankung nach vorangegangener Therapie progredient sein muss. Das findet sich so auch in den Einschlusskriterien der pivotalen Studie EGF100151 wieder. [20] Es handelt sich damit ebenfalls nicht um eine Therapie von krankheitsfreien Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit kurativer Intention. Hinzu kommt, dass die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie mit Lapatinib in zwei großen randomisierten Studien nicht gezeigt werden konnte, so dass die Ergebnisse nicht zu einer Zulassung für das adjuvante Anwendungsgebiet geführt haben. [21-24] Somit fällt auch Lapatinib nicht in das Anwendungsgebiet von T-DM1.

### Ad 2. "Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein."

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um eine systemische adjuvante Therapie. Nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z. B. eine Radiatio der Restbrust nach brusterhaltender Therapie, der Brustwand nach Mastektomie oder der Axilla stellen zusätzliche therapeutische Interventionen im Gesamtbehandlungskonzept des frühen Brustkrebs dar, jedoch keine Alternativen zur systemischen adjuvanten Therapie. [25] Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als Vergleichstherapie zu T-DM1 im geplanten Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

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

Es liegt eine Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs vor:

In der veröffentlichten Beschlussfassung des G-BA erhielt Pertuzumab für das neue adjuvante Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT Trastuzumab plus Chemotherapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. [26]

In der Richtlinie über die Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen (Disease Management Programme, DMP) nach § 137f Abs. 2 SGB V zuletzt geändert am 17. 05. 2018, stellt der G-BA fest, dass die Entscheidung über die Empfehlung einer adjuvanten Therapie auf Basis der individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren getroffen werden soll. Dazu gehören der HER2-Status, der Lymphknotenstatus, der Hormonrezeptorstatus, das Grading, der Menopausenstatus, die Tumorgröße sowie weitere tumorspezifische Kriterien wie z. B. Proliferationsfaktoren. Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen. [27] Bei Patientinnen mit HER2-positiven

Tumoren soll ab Stadium pT1c und/oder Lymphknotenbefall gemäß dieser Richtlinie eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen. [27]

In der Richtlinie für das DMP Brustkrebs wird von einer günstigen Prognose gesprochen, wenn, unabhängig vom Menopausenstatus, der Patient mindestens 35 Jahre alt ist, der Tumordurchmesser 2 cm oder weniger beträgt, der Tumor ein Grading von 1, einen positiven Hormonrezeptorstatus und einen negativen HER2-Status aufweist und kein Lymphknotenbefall vorliegt. Ist nur eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, wird von einem erhöhten Risiko des Patienten ausgegangen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte gemäß DMP eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und mit ausreichender Dauer erfolgen. [27]

Liegt die Indikation für eine tumorspezifische Systemtherapie vor, so soll geprüft werden, ob diese vor oder nach einer Operation erfolgen kann. Zur Wahl der primär (neoadjuvanten) systemischen Therapie sind die gleichen klinischen und pathomorphologischen Befunde zu erheben wie bei der adjuvanten Therapie.

Bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder Lymphknotenbefall) soll zusätzlich eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen. [27]

### Ad 4. "Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören"

Das geplante neue Anwendungsgebiet von T-DM1 umfasst die adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, die also keine pathologische Komplettremission (pathological Complete Response; pCR) erreicht haben.

Bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs besteht die Indikation für eine Chemotherapie und eine Anti-HER2-Therapie. [25, 27-33] Es kann ein neoadjuvanter Therapieansatz mit Komplettierung der anti-HER2-gerichteten Therapie in der adjuvanten Therapiephase oder ein rein adjuvanter Therapieansatz verfolgt werden. [25, 28, 29] Dies geschieht auf der Grundlage von Daten, die zeigen, dass beide Therapieansätze zu vergleichbaren Ergebnissen im Gesamtüberleben führen. [25, 28, 29, 33] Wird der neoadjuvante Therapieansatz gewählt, sollte die komplette Chemotherapie präoperativ verabreicht werden. [25, 28] Haben die Patienten neoadjuvant eine komplette Chemotherapie erhalten, wird beim HER2-positiven frühen Brustkrebs - auch bei Vorliegen einer pathologischen Resterkrankung, d. h. bei Nicht-Erreichen einer pCR - die Komplettierung der Anti-HER2-Therapie in der adjuvanten Therapiephase empfohlen, jedoch keine weitere adjuvante Chemotherapie. [25, 28, 33]

Im Folgenden werden die Aussagen dreier nationaler Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [AGO], Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO], Deutsche Krebsgesellschaft [DKG]), einer amerikanischen Leitlinie (National

Comprehensive Cancer Network [NCCN]) sowie zweier als übergeordnet einzustufender Leitlinien, die der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Empfehlungen der Konsensuskonferenz von St. Gallen (St. Gallen 2019), zusammenfassend dargestellt. [25, 28, 31-34]

Die Anti-HER2-Therapie sollte simultan mit der Taxanchemotherapie begonnen und für insgesamt 1 Jahr verabreicht werden. [25, 28, 32, 35]

Bei Patienten, bei denen der neoadjuvante Therapieansatz gewählt wurde, sollte nach der Operation die Anti-HER2-Therapie in der adjuvanten Therapiephase auf die Dauer von 1 Jahr komplettiert werden. [25, 28, 32]

Das Ergebnis der neoadjuvanten Therapie, insbesondere das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen einer pCR wurde bis vor Kurzem bei der Indikationsstellung für die adjuvante Anti-HER2-Therapie und bei der Auswahl der verfügbaren Therapien trotz der prognostischen Aussagekraft nicht berücksichtigt. [25, 31, 36-42] Für die Fortführung der Anti-HER2-Therapie in der adjuvanten Therapiephase empfahlen bisher alle relevanten Leitlinien vorrangig und mit dem höchsten Empfehlungsgrad die Therapie mit Trastuzumab. [25, 30, 31, 37, 40, 42]

Damit stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, vor den in diesem Dossier dargestellten Ergebnissen der Studie KATHERINE, die Komplettierung der Behandlung mit Trastuzumab in der adjuvanten Therapiephase auf insgesamt ein Jahr die zweckmäßige Vergleichstherapie für T-DM1 dar.

Die Ergebnisse der Studie KATHERINE haben jedoch zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms geführt. So empfehlen viele Leitlinien für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs nach der präoperativen (neoadjuvanten) Therapie schon heute eine differenzierte Therapie in Abhängigkeit vom Erreichen bzw. nicht-Erreichen einer pCR. [28, 32-34]

Basierend auf den positiven Ergebnissen der Studie KATHERINE mit der erheblichen Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch T-DM1 gegenüber Trastuzumab empfiehlt die AGO inzwischen bei Nicht-Erreichen einer pCR die Komplettierung der Anti-HER2-Therapie mit bis zu 14 Gaben T-DM1 (AGO 1b, B, +) oder mit niedrigerem Empfehlungsgrad in Einzelfällen Trastuzumab und Pertuzumab auf insgesamt 1 Jahr (AGO 2b, C, +/-). [28] In der Leitlinie der NCCN wird nach neoadjuvanter Vorbehandlung ohne Erreichen einer pCR ebenfalls die Therapie mit T-DM1 (NCCN Kategorie 1) empfohlen. Wenn T-DM1 aufgrund von Toxizitäten abgesetzt werden muss, empfiehlt die NCCN Trastuzumab (NCCN Kategorie 1), gegebenenfalls in Kombination mit Pertuzumab (NCCN Kategorie 2A) für ein Jahr. [32] Das Panel von St. Gallen empfiehlt nun bei Frauen ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie postoperativ eine Fortsetzung der systemischen Therapie mit T-DM1. [34] Nach den Empfehlungen der ESMO sollte bei Nicht-Erreichen einer pCR nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie in der Adjuvanz Trastuzumab durch T-DM1 ersetzt werden (I, A). [33] Andere adjuvante anti-HER2-gerichtete

Therapien werden in den Leitlinien jeweils nur für eingeschränkte Patientenpopulationen und mit geringerer Empfehlungsstärke empfohlen. [28, 32, 33]

#### **Fazit:**

Unter Berücksichtigung aller vier in der Verfahrensordnung genannten Kriterien stellt die Komplettierung der Trastuzumab-Behandlung in der adjuvanten Therapiephase auf insgesamt 1 Jahr die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten im geplanten neuen Anwendungsgebiet von T-DM1 dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beratung durch den G-BA sowie die Emails vom 21.08.2019, 09.10.2019 und 09.12.2019 zum konkretisierten Label ("invasive" Resterkrankung bzw. Präzisierung "neoadjuvante Taxan-basierte und HER2-gerichtete Therapie") waren Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier. [2-5]

Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung. Zur Darstellung der Evidenz aus klinischen Studien wurden im Rahmen orientierender Recherchen in Leitliniendatenbanken, in der Datenbank MEDLINE und spezifisch auf den Webseiten der Fachgesellschaften identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen.

Zur Identifikation von Leitlinien für die G-BA Beratung wurde eine Leitlinienrecherche durchgeführt, welche im Zuge der Dossiererstellung aktualisiert worden ist. [43]

#### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Roche Registration GmbH. Kadcyla<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-232 Trastuzumab Emtansin zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs nach einer präoperativen systemischen Behandlung. Stand: 29.03.2019. 2019.
- 3. Roche. Einschätzung zur ZVT per E-Mail an den G-BA vom 09.10.2019: Aktualisierung des geplanten Anwendungsgebietes von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs. Stand: 09.10.2019. 2019.
- 4. Roche. Einschätzung zur ZVT per E-Mail an den G-BA vom 21.08.2019: Aktualisierung des geplanten Anwendungsgebietes von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs. Stand: 21.08.2019. 2019.
- 5. Roche. Informationsschreiben an den G-BA per E-Mail vom 09.12.2019: Aktualisierung des geplanten Anwendungsgebietes von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs. Stand: 17.12.2019. 2019.
- 6. Baxter Oncology GmbH. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2015.
- 7. TEVA GmbH. Methotrexat-GRY<sup>®</sup> Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 8. Bendalis GmbH. BENDA-5 FU 50 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 9. TEVA GmbH. Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2016. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.

- 10. Onkovis GmbH. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.
- 11. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 12. TEVA GmbH. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.
- 13. Bendalis GmbH. BENDAEPI 2 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 30.08.2019]. 2014.
- 14. TEVA GmbH. Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.
- 15. Roche Registration GmbH. Herceptin<sup>®</sup> i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 16. Roche Registration GmbH. Herceptin<sup>®</sup> s.c.: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 17. Roche Registration GmbH. Perjeta<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 03.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 18. Pierre Fabre Médicament. Nerlynx 40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.12.2019]. 2019.
- 19. Novartis Europharm Limited. Afinitor®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 20. GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT00078572. Capecitabine (XELODA) With Or Without Lapatinib (GW572016) For Women With Refractory Advanced or Metastatic Breast [online]. Stand: 13.12.2010. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00078572?term=NCT00078572 [Zugriff: 30.08.2019]. 2010.

- 21. GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT00374322. Tykerb Evaluation After Chemotherapy (TEACH): Lapatinib Versus Placebo In Women With Early-Stage Breast Cancer [online]. Stand: 18.08.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00374322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00374322</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2014.
- 22. Goss, P. E., Smith, I. E., O'Shaughnessy, J., Ejlertsen, B., Kaufmann, M. et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14(1): 88-96.
- 23. Novartis Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT00490139. ALTTO (Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study; BIG 2-06/N063D [online]. Stand: 21.05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490139 [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 24. Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Baselga, J., de Azambuja, E., Dueck, A. C. et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. J. Clin. Oncol. 2016; 34(10): 1034-42.
- 25. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 Aktualisierung August 2019. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\_4\_0/Version\_4.2/LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.2.pdf">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\_4\_0/Version\_4.2/LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.2.pdf</a> [Zugriff: 04.10.2019]. 2019.
- 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab [online]. Stand: 20.12.2018. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20</a> AM-RL-XII Pertuzumab D-363 BAnz.pdf [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) [online]. Stand: 17.01.2019. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL</a> 2019-01-17 iK-2019-04-01.pdf [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 28. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. Stand: 10.03.2019. URL:

https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2019.pdf [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.

- 29. Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., Dubsky, P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann. Oncol. 2017; 28(8): 1700-1712.
- 30. Denduluri, N., Chavez-MacGregor, M., Telli, M. L., Eisen, A., Graff, S. L. et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J. Clin. Oncol. 2018; 36(23): 2433-2443.
- 31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 32. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, Version 2.2019 Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2019. © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to <a href="https://www.nccn.org">www.nccn.org</a>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 33. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019.
- 34. Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsky, P., Gnant, M. et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann. Oncol. 2019.
- 35. Curigliano, G., Viale, G., Bagnardi, V., Fumagalli, L., Locatelli, M. et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J. Clin. Oncol. 2009; 27(34): 5693-9.
- 36. Alberta Health Services (AHS). Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL:

https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-adjuvant-systemic-therapy-breast.pdf [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.

- 37. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: <a href="https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\_deutsch/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2018.pdf">https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\_deutsch/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2018.pdf</a> [Zugriff: 17.07.2018]. 2018.
- 38. Eisen, A., Fletcher, G. G., Gandhi, S., Mates, M., Freedman, O. C. et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. Curr. Oncol. 2015; 22(Suppl 1): S67-81.
- 39. Ayala de la Pena, F., Andres, R., Garcia-Saenz, J. A., Manso, L., Margeli, M. et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin. Transl. Oncol. 2019; 21(1): 18-30.
- 40. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, Version 1.2018 Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to <a href="www.nccn.org">www.nccn.org</a>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2018. URL: https://www.nccn.org [Zugriff: 17.07.2018]. 2018.
- 41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nice Pathways: Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer/adjuvant-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer/adjuvant-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 42. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26(suppl 5): v8-v30.
- 43. Roche. Leitlinienrecherche zur ZVT-Bestimmung für Trastuzumab Emtansin. Stand: 04.10.2019. 2019.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren "Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

### Allgemeiner Überblick über die Erkrankung

Unter dem Begriff Brustkrebs werden bösartige Tumore des Brustdrüsengewebes zusammengefasst. Sie können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Nicht invasive Vorstufen werden als *in situ* Karzinome bezeichnet (duktales Karzinom *in situ*; DCIS, lobuläres Karzinom *in situ*; LCIS). Bei diesen sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasive duktale Karzinom ist mit 40 - 75 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms, gefolgt vom invasiven lobulären Karzinom und anderen Subtypen. [1, 2]

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

Mit einer Prognose von 71.900 Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2018 (aktuellste verfügbare Prognose basierend auf Inzidenzen von 2014) bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (Robert Koch-Institut [RKI] Prognose für das Jahr 2018). [3] Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritte in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2016 starben 18.570 Frauen an der Erkrankung. [3, 4]

Das Brustkrebsrisiko nimmt mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. [3]

Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren wie z. B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine gestagenhaltige Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy; HRT) mit einer Dauer von mehr als

fünf Jahren in der Postmenopause oder die Bestrahlung der Thoraxwand zur Behandlung eines Morbus Hodgkin sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum sowie einige Umweltfaktoren gelten als Risikofaktoren [3, 5, 6]. Darüber hinaus gibt es familiäre Formen von Brustkrebs, bei denen eine genetische Prädisposition, z. B. aufgrund einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2, das Risiko für eine Brustkrebserkrankung stark erhöht. [1, 7, 8]

Klinisch wie biologisch ist das Mammakarzinom sehr heterogen, sodass der Begriff Mammakarzinom keine homogene Krankheitsentität beschreibt. [9, 10] Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust. [11, 12] Im fortgeschrittenen Stadium treten Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmten Organen oder allgemeine Symptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit in Erscheinung. [2]

Unabhängig vom Schweregrad stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms eine schwere Belastung für Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, vor oder nach einer Operation als auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischem Dysstress führen. [13-16]

### Klassifikationsschema und Stadieneinteilung

Das Mammakarzinom wird in vier **Krankheitsstadien** eingeteilt. Die Einteilung erfolgt nach der Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür ist die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-2). [17, 18] Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. [19] Grundsätzlich ist die lokoregionär begrenzte Primärerkrankung (früher Brustkrebs) von der rezidivierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen. [1] Früher Brustkrebs wird über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts definiert, das die neoadjuvante und die adjuvante Therapie umfasst. Häufig werden die Begriffe "früher" und "primärer" Brustkrebs synonym verwendet.

Tabelle 3-2: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs [17]

Т	Primärtumor		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
Т0	Kein Anhalt für Primärtumor		
	Carcinoma in situ		
	Tis Duktales Carcinoma in situ (DCIS)		
Tis	Tis Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren invasiven Tumor und/oder (Paget) Carcinoma in situ (Morbus Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)		

	Tumor	navimal 2 cm im größtan Durchmassar		
Т1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser  Thrie Mikrainvasion 0.1 cm oder waniger im größten Durchmesser			
	T1mic			
	T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser		
	T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser		
	T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser		
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis maximal 5 cm			
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm			
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/oder Ulzeration oder makroskopischen Satellitenmetastasten der Haut (Invasion der Dermis alleine qualifiziert nicht für T4)			
	T4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Invasion des oder Adhäsion an der Pektoralismuskulatur qualifiziert nicht für T4)		
	T4b	Ulzeration und/oder makroskopische Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust und/oder Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut)		
	T4c	Kriterien für 4a und für 4b liegen vor		
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom		
N	Regionäre Lymphknoten			
cN				
cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation entfernt)			
cN0	Keine re	egionären Lymphknotenmetastasen		
cN1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II			
	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen			
cN2	cN2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert		
	cN2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen		
cN3	Metastase(n) in ipsilateral infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna			
	cN3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten		
	cN3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen		
	cN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten		
pN				
pNx		ire Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. nicht für pathologische chung entfernt oder bereits zuvor entfernt)		

pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen oder nur isolierte Tumorzellen (auch bei positiven molekularbiologischen Befunden z. B. mittels RT-PCR)			
pN1	Mikrometastasen oder Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und/oder klinisch negative Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna mit Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie			
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit pathologisch nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasen			
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten			
	oder in infraklavikulären Lymphknoten (Level III)			
	oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna bei 1 oder mehr positiven axillären Lymphknoten der Level I und II			
	oder Metastasen in 3 oder mehr axillären Lymphknoten und Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie von klinisch unauffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna			
	oder Metastasen in den ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten			
M	Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen (kein klinischer oder radiologischer Nachweis)			
M1	Fernmetastasen festgestellt mittels klinischer und radiologischer Untersuchungen oder histologischem Nachweis von Metastasen > 0,2 mm			
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung			
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung			
DCIS = Duktales Karzinom <i>in situ</i> ; RT-PCR = Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion				

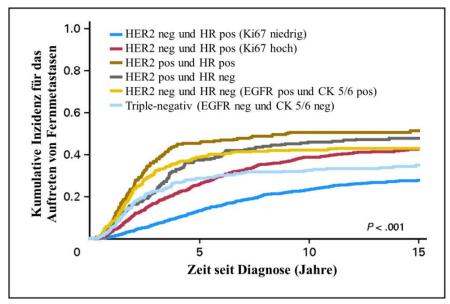
### Prognose- und Risikofaktoren

Neben Tumorgröße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes bestimmt und finden auch bei der Auswahl einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (Estrogen Receptor, ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. [1, 7, 18, 20, 21]

### Intrinsische Subtypen

Heute weiß man, dass die klinische und biologische Heterogenität des Mammakarzinoms korrelieren und das Mammakarzinom keine einheitliche Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. [10, 22] Die Arbeiten von Perou und Sørlie haben gezeigt, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. [23, 24] Diese sogenannten intrinsischen Subtypen werden maßgeblich über den Hormonrezeptorstatus (ER und PgR) und HER2-Status sowie die Expression von Ki–67 (Kiel 67; Marker für die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation) determiniert. In der klinischen Praxis wird eine auf immunhistochemischer Bestimmung basierende, vereinfachte Klassifikation verwendet. [1, 25, 26].

Bei HER2-positiven Tumoren führt die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zu einer gesteigerten Proliferationsrate und Angiogenese, einer reduzierten Apoptoserate sowie einem höheren Risiko für eine systemische Metastasierung (siehe Kurven zu "HER2 pos" in Abbildung 3-1) und im Resultat zu einer prognostisch ungünstigen, aggressiven Erkrankung. [10, 27-38]



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

Abbildung 3-1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen [38]

Die aggressive Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. HER2 hat jedoch nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker. Beim HER2-positiven Brustkrebs besteht die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sowohl im frühen wie im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. [39-46] Bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs erhöht die neoadjuvante Anti-HER2-Therapie signifikant die Rate pathologischer Komplettremissionen. Die adjuvante Anti-HER2-Therapie führt zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Sterberisikos. [47-65]

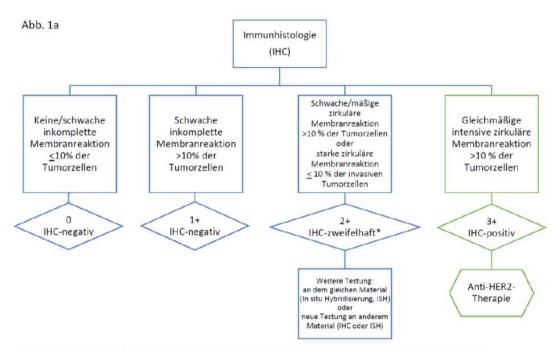
Die zuverlässige und korrekte **Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Die häufigste Testmethode zur Bestimmung des HER2-Status ist die Immunhistochemie (Immunohistochemistry; IHC), bei der die Expression des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

Chromogene-*in-situ*-Hybridisierung, CISH), bei der das Ausmaß der HER2-Genamplifikation mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Sonden bestimmt wird.

In Übereinstimmung mit den amerikanischen Empfehlungen gilt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DKG der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein positiver FISH/CISH-Test (HER2/Chromosome Enumeration Probe 17 [CEP17]-Quotient  $\geq 2,0$  oder HER2/CEP17-Quotient < 2 und mittlere Signalzahl pro Zelle  $\geq 6,0$ ) vorliegt (siehe auch Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). [1, 66, 67]

Ein IHC-Score 3+ besteht, wenn eine gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen vorliegt.

Für den initialen Test können IHC oder FISH/CISH angewendet werden. [2] Eine vorrangige Bestimmung des HER2-Status mittels IHC erlaubt die klare Unterscheidung von Patienten mit HER2-positiven Tumoren (IHC 3+) und solchen mit HER2-negativer Erkrankung (IHC 0/1+). IHC 2+ Tumore (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden (Abbildung 3-2). [1, 66, 67] Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden. [1, 66, 67]



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

Abbildung 3-2: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für Immunhistochemie [1]

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

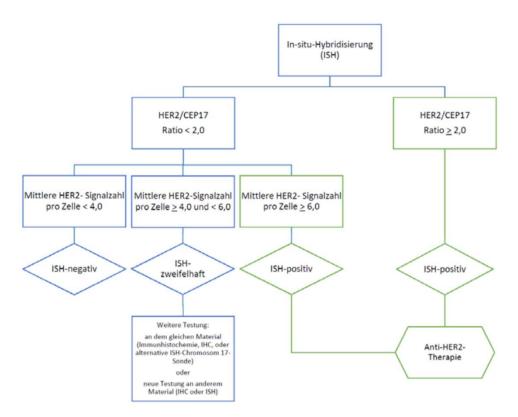


Abbildung 3-3: Nach der S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen für *in-situ*-Hybridisierung [1]

#### Prognostischer Marker Pathologische Komplettremission (pCR)

Neben den tumorbiologischen Risikofaktoren stellt auch das Ansprechen auf eine präoperative systemische (neoadjuvante) Therapie in Form der pCR einen wichtigen prognostischen Marker beim frühen Brustkrebs dar. Die pCR bildet als Endpunkt den Effekt einer neoadjuvanten Therapie unmittelbar ab. [20, 48, 68-81] Sie bezeichnet allgemein die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und/oder den Lymphknoten. [80]

Ob ein Patient eine pathologische Komplettremission erreicht hat oder nicht, wird in der klinischen Praxis mittels der pathologisch-histologischen Untersuchung des Gewebes festgestellt, das im Rahmen der Brustkrebsoperation (brusterhaltende Operation oder Mastektomie sowie eventuell eine operative Entfernung der axillären Lymphknoten) nach Abschluss der präoperativen Therapie entnommen wird. Lassen sich keine vitalen Tumorzellen im entfernten Brust- oder Lymphknotengewebe nachweisen, liegt eine pCR vor. Werden jedoch unabhängig von einem möglichen klinischen Ansprechen im entfernten Brust- oder Lymphknotengewebe noch vitale residuale Tumorzellen gefunden, haben die Patienten keine pCR erreicht und damit eine pathologische Resterkrankung. [71, 80]

Beim frühen Brustkrebs werden je nach mikroskopischem Nachweis von vitalen invasiven bzw. nicht invasiven Tumorzellen im resezierten Brustgewebe oder den Lymphknoten nach

präoperativer systemischer Therapie drei Definitionen für eine pCR unterschieden. (Tabelle 3-3)

Tabelle 3-3: Übersicht zu unterschiedlichen Definitionen der pathologischen Komplettremission (pCR) [80]

Bezeichnung	TNM	Definition			
Brust pCR (bpCR)	ypT0/ <b>is</b> ypN <b>0</b> /+	Abwesenheit von invasivem Tumor in der Brust (ungeachtet eines duktalen <i>in situ</i> Karzinoms). Invasive Erkrankung in den Lymphknoten ist zulässig.			
Totale pCR (tpCR)	ypT0/ <b>is</b> ypN0	Abwesenheit von invasivem Tumor in Brust und axillären Lymphknoten (ungeachtet eines duktalen <i>in situ</i> Karzinoms).			
German Breast Group (GBG) pCR	ypT0 ypN0	Abwesenheit von invasivem Tumor und <i>in situ</i> Karzinom in Brust und axillären Lymphknoten.			
bpCR = Brust pCR; GBG = German Breast Group; pCR = pathologische Komplettremission; tpCR = Totale pCR					

In der klinischen Praxis stellt heute die sogenannte totale pCR (tpCR) die weltweit akzeptierte und gängige Definition der pCR dar. [71, 82, 83] Diese pCR-Definition entspricht auch derjenigen, die zur Auswahl der Patienten in der Studie KATHERINE herangezogen wurde. Patienten, bei denen nach einer neoadjuvanten Behandlung (bestehend aus einer vollständigen Chemotherapie und einer zielgerichteten Therapie gegen HER2) und Komplettresektion des Primärtumors noch invasive Tumorzellen im Brustresektat und/oder in den Lymphknoten pathologisch nachgewiesen wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden. [84]

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie und Komplettresektion des Primärtumors eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, die also keine pCR erreicht haben.

Das Behandlungsziel von Patienten mit frühem Brustkrebs ist kurativ. Patienten mit Fernmetastasen (M1) sind nicht Teil des Anwendungsgebietes, sie werden palliativ behandelt. Diese Definition folgt der S3-Leitlinie, die die lokoregionär begrenzte Primärerkrankung von der rezidivierten und metastasierten Erkrankung abgrenzt. Sie definiert frühen Brustkrebs über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts, welches auch die adjuvante Therapie umfasst. [1]

Unabhängig vom Erreichen einer pCR oder dem Vorliegen einer Resterkrankung sind Patienten mit frühem Brustkrebs nach kompletter operativer Entfernung des Primärtumors als krankheitsfrei zu betrachten und werden mit kurativer Intention therapiert.

Innerhalb der Population von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs stellt das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen einer pCR nach neoadjuvanter Therapie einen nachgewiesenen und akzeptierten prognostischen Marker dar, auf dessen Basis Patienten mit frühem Brustkrebs in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose eingeteilt werden können. Patienten, bei denen die neoadjuvante Therapie nicht zu einer pCR geführt hat, haben gegenüber Patienten mit einer pCR eine ungünstigere Prognose mit erhöhtem Rezidiv-, Fernmetastasen- und damit erhöhtem Mortalitätsrisiko als Patienten mit einer pCR. [50, 71, 85]

Durch die Einführung der adjuvanten Anti-HER2-Therapie konnte das Rezidiv-, Fernmetastasen- und Sterberisiko von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs signifikant gesenkt werden. Dennoch erleiden bis zu 62 % der Patienten, die nach präoperativer Therapie keine pCR erreicht haben, trotz adjuvanter Behandlung mit Trastuzumab innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv und damit einen Rückfall ihrer Erkrankung. [47, 48, 51-65, 71, 86-88]

Damit umfasst die Patientenpopulation im neuen Anwendungsgebiet von T-DM1 Patienten mit ungünstiger Prognose (definiert durch eine fehlende pCR) und erhöhtem Rezidiv-, Fernmetastasen und somit Mortalitätsrisiko, für die ein relevanter therapeutischer Bedarf für eine effektivere adjuvante Therapie besteht.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Insgesamt hat die Sterblichkeit an Brustkrebs seit den 1990er Jahren abgenommen. Auch die Einführung des Mammographiescreenings hat dazu beigetragen, dass die Diagnose der Erkrankung immer seltener in fortgeschrittenen Stadien gestellt wird. Dennoch stellt Brustkrebs noch immer ein relevantes Gesundheitsproblem in Deutschland dar. Er bleibt weiterhin die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die Prognose des Robert-Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2018 liegt bei 71.900 Neuerkrankungen. Brustkrebs ist auch weiterhin die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2016 starben 18.570 Frauen an der Erkrankung. [3, 4]

Knapp über 90 % der Diagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. [19] Die Therapie von Patienten mit frühem Brustkrebs umfasst die operative Entfernung des Tumors im Gesunden, sowie eine systemische Behandlung, welche ggf. durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird. [1, 18, 20, 89]

Tritt ein Rezidiv auf, war der Versuch der Heilung nicht erfolgreich. Für die meisten Patienten bedeutet dies den unumkehrbaren Übergang der Erkrankung in ein unheilbares Stadium und in eine palliative Situation, insbesondere wenn Fernmetastasen auftreten oder ein lokoregionäres Rezidiv nicht mehr operabel ist. Patienten mit frühem HER2-positivem EBC, die nach neodjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, haben ein hohes Rezidivrisiko.

Die systemische Behandlung wird eingesetzt, um im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Krankheitsrückfälle zu verhindern und damit die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. [1, 20, 25, 83, 90, 91]

### Bisheriger Behandlungsstandard

Bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs besteht die Indikation für eine Chemotherapie über 6-8 Zyklen und eine Anti-HER2-Therapie über insgesamt 1 Jahr. [1, 18, 20, 25, 67, 83, 89, 92] Es kann ein rein adjuvantes Vorgehen gewählt werden, bei dem die komplette systemische Therapie postoperativ verabreicht wird. Alternativ kann ein neoadjuvanter Therapieansatz verfolgt werden. Hierbei wird die komplette Chemotherapie neoadjuvant d.h. präoperativ verabreicht. Die Anti-HER2-Therapie wird präoperativ begonnen und in der postoperativen d. h. adjuvanten (z.T. auch als postneoadjuvant bezeichneten) Therapiephase bis zu einer Gesamtdauer von 1 Jahr ohne weitere adjuvante Chemotherapie fortgeführt. [1, 20, 25, 83]

Das Ergebnis der neoadjuvanten Therapie, insbesondere das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen der pCR wurde in der Vergangenheit bei der Indikationsstellung für die adjuvante Anti-HER2-Therapie und bei der Auswahl der verfügbaren Therapien trotz der prognostischen Aussagekraft bei bis dato fehlender Datenlage für eine weitere Individualisierung der Therapie nicht berücksichtigt. [1, 18, 93-102] Für die Fortführung der Anti-HER2-Therapie in der adjuvanten Therapiephase empfahlen bisher alle relevanten Leitlinien vorrangig und mit dem höchsten Empfehlungsgrad die Therapie mit Trastuzumab. [1, 89, 92, 94, 100]

Die adjuvante Anti-HER2-Therapie hat die Prognose von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs insgesamt deutlich verbessert. [48, 53, 57, 59, 103] Dennoch besteht gerade im Anwendungsgebiet, d. h. für Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, ein relevanter therapeutischer Bedarf. Im Vergleich zu Patienten mit einer pCR nach präoperativer Therapie haben diese Patienten eine deutlich schlechtere Prognose. [71] Das Risiko einen Rückfall zu erleiden und nachfolgend an ihrer Brustkrebserkrankung zu versterben ist trotz adäquater Therapie nach dem derzeitigen Standard beträchtlich. Das verdeutlichen die Ergebnisse klinischer Studien bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, in denen die neoadjuvant begonnene Anti-HER2-Therapie adjuvant mit Trastuzumab bis zu einer Gesamttherapiedauer von insgesamt 1 Jahr fortgeführt wurde:

• In der NOAH (NeOAdjuvant Herceptin)-Studie wurde das ereignisfreie Überleben mit Trastuzumab signifikant verbessert (HR = 0,64; 95 % KI [0,44; 0,93]; p = 0,016). Allerdings erlitten im Trastuzumab-Arm 62 % der Patienten, die keine pCR erreicht hatten, nach 5 Jahren ein Rezidiv, eine Progression oder waren verstorben, während bei

Patienten mit pCR ein solches Ereignis nur bei 13 % auftrat (HR für EFS pCR vs. no pCR = 0.17; 95 % KI [0.08; 0.38], p < 0.0001). [48]

- In der Phase-III-Studie HannaH hatten 31 % bzw. 33 % der Patienten, die nach präoperativer Therapie keine pCR erreicht hatten, nach 3 Jahren ein Rezidiv, eine Progression oder waren verstorben. Dagegen hatten nur 12 % bzw. 13 % der Patienten mit pCR nach 3 Jahren ein solches Ereignis. [85]
- Auch in der TRYPHAENA-Studie hatten Patienten mit pCR eine höhere Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren krankheitsfrei zu sein, verglichen mit denen, die keine pCR erreicht hatten. Die 5-Jahresraten für das krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival; DFS) nach adjuvanter Komplettierung der präoperativ begonnenen Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab lagen für Patienten mit pCR bei 91 %. Dagegen waren nur 78 % der Patienten ohne pCR nach 5 Jahren rezidivfrei oder am Leben. (Hazard Ratio für DFS: HR = 0,27; 95 % KI [0,11; 0,64]). [104]

Gerade Patienten im neuen Anwendungsgebiet von T-DM1 haben trotz adäquater Therapie nach dem derzeitigen Standard ein hohes Risiko, einen Rückfall in Form eines lokoregionären oder Fernrezidivs zu erleiden.

Rezidive stellen im neuen Anwendungsgebiet, das eine kurative Therapiesituation darstellt, patientenrelevante Ereignisse dar. Das Auftreten eines Rezidivs nach einer adjuvanten Therapie bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. [105-107] Tritt die Erkrankung in Form eines Rezidivs wieder auf, ist dies eine der Hauptursachen für krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität. [90, 108]. Für die meisten Patienten bedeutet dies den unumkehrbaren Übergang der Erkrankung in ein unheilbares Stadium und die palliative Situation. Der Nutzen einer adjuvanten Therapie bemisst sich dabei sowohl an der Verringerung der Anzahl auftretender Rezidivereignisse als auch an der erzielten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivereignisses.

Wie zuvor beschrieben unterscheidet sich bei neoadjuvant behandelten Patienten das Rezidivrisiko in Abhängigkeit davon, ob sie eine pCR erreicht haben oder nicht. Das Wissen um die schlechtere Prognose von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, konnte bisher jedoch nicht genutzt werden, um die Prognose dieser Patienten mithilfe einer differenzierten therapeutischen Intervention zu verbessern.

# Deckung des therapeutischen Bedarfs durch T-DM1

T-DM1, ein Antikörper-Wirkstoffkonjugat, kombiniert in einer Gabe die effektive zielgerichtete Antikörper-Therapie gegen HER2 mit einer selektiven zytotoxischen Therapie gegen die HER2-positiven Zielzellen. (Siehe dazu auch Modul 2 zum vorliegenden Nutzendossier).

In der randomisierten, multizentrischen und offenen Phase-III-Zulassungsstudie KATHERINE wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der adjuvanten Therapie mit T-DM1 gegenüber dem bisherigen Standard Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Behandlung und Komplettresektion des Primärtumors eine invasive Resterkrankung im Brustresektat und/oder den Lymphknoten aufweisen, untersucht. Durch die adjuvante Therapie mit T-DM1 konnte das Risiko für Rezidiv oder Tod im Vergleich zur Standardtherapie mit Trastuzumab nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten signifikant um 50 % gesenkt werden (primärer Endpunkt: invasiv krankheitsfreies Überleben [invasive Disease-Free Survival; iDFS] HR = 0,50; 95 % KI [0,39; 0,64]; p < 0,0001; DFS: HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]; p < 0,0001). [109, 110]

Auch das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs wurde durch T-DM1 gegenüber Trastuzumab signifikant reduziert (Fernrezidiv-freies Intervall [Distant Recurrence-Free Interval; DRFI]: HR = 0.60; 95 % KI [0,45; 0,79]; p = 0.0003).

Mit T-DM1 steht nun eine therapeutische Option zur Verfügung, mit der die Prognose von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie keine pCR erreicht haben, deutlich verbessert werden kann. Die adjuvante Therapie mit T-DM1 ermöglicht mehr Patienten ein Überleben ohne Krankheitsrückfall und ohne Übergang in die palliative Therapiesituation.

Die Ergebnisse der Studie KATHERINE mit der erheblichen Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch T-DM1, bedeuten einen Paradigmenwechsel in der Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms. Deshalb empfehlen bereits heute relevante Leitlinien für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs nach der neoadjuvanten Behandlung eine differenzierte Therapie in Abhängigkeit vom Erreichen bzw. nicht-Erreichen einer pCR. Für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht haben, wird bereits die adjuvante Therapie mit T-DM1 empfohlen. (NCCN Kat. 1; AGO 1b, B, +, ESMO [I, A], St. Gallen ohne Angabe von Evidenzstärke oder Empfehlungsgrad). [20, 67, 83, 111]

#### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet von T-DM1 bei HER2-positivem frühem Brustkrebs lautet:

"Brustkrebs im Frühstadium (EBC- Early Breast Cancer)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen". [112]

Das Behandlungsziel bei diesen Patienten ist kurativ. Patienten mit Fernmetastasen (M1) sind nicht Teil des Anwendungsgebietes, sie werden palliativ behandelt. Diese Definition folgt der S3-Leitlinie, die die lokoregionär begrenzte Primärerkrankung von der rezidivierten und metastasierten Erkrankung abgrenzt. Sie definiert frühen Brustkrebs über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts, welches auch die adjuvante Therapie umfasst. [1]

Entsprechend dieser Einteilung umfasst das neue Anwendungsgebiet von T-DM1 in der adjuvanten Brustkrebstherapie alle Patienten mit HER2-positivem und nicht fernmetastasiertem Brustkrebs, die für eine adjuvante Anti-HER2-Therapie in Frage kommen. Es beschränkt sich dann aber auf Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Behandlung und Komplettresektion des Primärtumors eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, die also keine pCR erreicht haben. [112]

Es besteht grundsätzlich eine Indikation für eine neoadjuvante Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. [89] Entsprechend werden für die Selektion ausschließlich Patienten mit nicht fernmetastasierten T2, T3 und T4 Tumoren berücksichtigt, die nach erfolgter neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet liegen für Deutschland keine epidemiologischen Daten vor. Daher werden die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und zur Mortalität zunächst für alle Patienten mit Brustkrebs dargestellt und ein epidemiologisches Modell für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Für diese Berechnungen werden ergänzende Quellen und Annahmen herangezogen.

Allen Darstellungen und Berechnungen werden die zum Stand Juni 2019 **aktuellsten** verfügbaren Daten zugrunde gelegt.

# Annahmen zur vereinfachten Darstellung für die nachfolgenden Abschnitte

Folgende grundsätzliche Vereinfachungen wurden für das Modell getroffen:

• Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten. Da auf Basis altersspezifischer Inzidenzen die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Brustkrebs

mit weniger als 0,1 % vernachlässigbar gering ist, werden diese nicht herausgerechnet. [113, 114]

- Das Anwendungsgebiet umfasst sowohl Frauen als auch Männer, weswegen für die Berechnung der Größe der Zielpopulation sowohl Frauen als auch Männer berücksichtigt werden. Allerdings erkranken Männer sehr selten an Brustkrebs, im Jahr 2014 wurden in Deutschland insgesamt 650 Neudiagnosen verzeichnet. [3] Dies entspricht weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neuerkrankungen, daher werden Angaben der männlichen Patienten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität im Folgenden nicht detailliert beschrieben.
- Im epidemiologischen Modell angenommen, dass alle Patienten, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, eine solche auch bekommen.

#### Prävalenz des Brustkrebses

Die Darstellung in der folgenden Tabelle beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2013 – 2014, einzelne Stadien werden dabei jedoch nicht berücksichtigt. Gemäß der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurückliegt) in Deutschland Ende 2014 bei ca. 311.400 erkrankten Frauen (Datenbankstand: November 2017).

Insgesamt wird bei Frauen von 2013 bis 2014 eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet (Tabelle 3-4; letzten verfügbaren 2 Jahre).

Tabelle 3-4: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2013 – 2014

	2013		2	014
Altersgruppen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0 – 44	90	23.831	76	23.256
45 – 54	198	61.026	217	61.333
55 – 64	393	74.363	391	73.069
65 – 74	795	81.170	765	76.679
75 +	912	76.179	976	77.033
5-Jahres- Prävalenz	2.388	316.569 2.425		311.370

 $Quelle: RKI\ Datenbankab frage\ zur\ Pr\"{a}valenz\ (Datenbank stand:$ 

November 2017) [115]

RKI = Robert Koch-Institut

#### Inzidenz des Brustkrebses

Das RKI verzeichnet ca. 69.220 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2014 (Tabelle 3-5). [3] Die aktuell zur Verfügung stehende Prognose des RKI (letzten Inzidenzzahlen von 2014) geht für das Jahr 2018 von 71.900 Neuerkrankungen bei Frauen aus. [3]

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2014 bei Frauen bei 64 Jahren und bei Männern bei 71 Jahren (Tabelle 3-5). Die Altersgruppen ab 65 Jahren waren am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen. [113, 114]

Nach Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2005 und 2009 sind die Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen und nach einem zwischenzeitlichen Gipfel seitdem leicht rückläufig. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der ersten Phase des Programms Tumoren früher entdeckt wurden. [3]

Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2014 [3]

Neuerkrankung	Frauen	Männer
Absolute Zahl	69.220	650
Mittleres Erkrankungsalter	64	71
Prognose für 2018 (absolute Zahl)	71.900¹	700

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten für Frauen zwischen 50 und 74 Jahren ab 2014

#### Mortalität des Brustkrebses

Laut RKI ist der Brustkrebs mit 17,4 % aller Krebstodesursachen die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei Frauen. [3] Im Jahr 2016 verstarben 18.736 Personen an Brustkrebs (18.570 Frauen und 166 Männer). [4]

Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 88 % bei Frauen und 73 % bei Männern (Tabelle 3-6). Die Mortalitätsraten der Frauen sind in den letzten Dekaden leicht rückläufig. [3] Das Überleben der Patienten ist jedoch stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. [19]

Tabelle 3-6: Relatives Überleben, ICD-10 C50 für das Jahr 2014. [3]

Überleben	Frauen	Männer
Relatives 5-Jahres-Überleben	88 %	73 %
Relatives 10-Jahres-Überleben	82 %	69 %

## Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers liegen keine direkten Zahlen vor. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von T-DM1 in der Adjuvanz um neu diagnostizierte Patienten handelt, die nach erfolgter neoadjuvanter Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen und danach adjuvant therapiert werden.

Da die meisten Patienten mit frühem Brustkrebs nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden. Die aktuell verfügbaren Inzidenzzahlen reichen nur bis zum Jahr 2014. Eine Prognose seitens des RKI liegt aktuell nur bis zum Jahr 2018 (letzte Inzidenzzahlen von 2014) vor (siehe Tabelle 3-5). Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. [113]

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe Abbildung 3-4)

- 1) Berechnung/Prognose der Brustkrebsinzidenz
- 2) Berechnung des Anteils von Brustkrebspatienten mit frühem Brustkrebs, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist
- 3) Berechnung des Anteils HER2-positiver Patienten in diesen Stadien
- 4) Berechnung des Anteils Patienten mit invasiver Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten nach erfolgter neoadjuvanter Taxan-basierter und HER2-gerichteter Therapie (Anteil mit non-pCR)

Im Folgenden wird aus allen Schritten der belastbarste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss werden jeweils eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen (siehe auch Tabelle 3-1). Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Abweichungen in den im Folgenden dargestellten Berechnungen bedingen sich daher durch Rundungen zum jeweiligen Zwischenschritt.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Excel-Modell hinterlegt. [113]

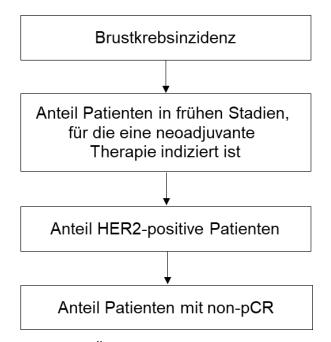


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

# Ad (1) Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD (Bundesrepublik Deutschland) 1987 und DDR (Deutsche Demokratische Republik) 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, berücksichtigt die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [116, 117]

Zunächst wurden RKI die vom publizierten bundesweiten geschlechtsund altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Brustkrebses der Jahre 2015 bis 2024 prognostiziert. Bei dieser Prognose der Inzidenzrate wurde der Vorgehensweise des RKI gefolgt. [3] Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen vom Jahr 2014 wurden somit konstant fortgeschrieben. Damit soll der transiente Effekt der Einführung des Mammografie-Screenings für Patienten im Alter von 50 bis 69 Jahren nicht überproportional berücksichtigt werden. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und alle Altersgruppen der Männer wurden anhand einer Joinpoint Regression Analyse mit Kalenderjahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Zielvariable vorhergesagt. [3, 118] Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienten die Inzidenzraten der Jahre 2004 bis 2014. [119]

Um die absolute Anzahl an Neuerkrankungsfällen zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert (Tabelle 3-9 und Tabelle 3-5). [113]

Dies ergibt für das Jahr 2019 eine erwartete Anzahl von **73.060 Neuerkrankungen** des Brustkrebses in Deutschland (Tabelle 3-9).

# Ad (2) Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert werden und für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko besteht eine Indikation für eine präoperative systemische (neoadjuvante) Therapie. [89] Wie oben beschrieben werden für die Selektion somit ausschließlich Patienten mit nicht fernmetastasierten T2, T3 oder T4 Tumoren berücksichtigt.

Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt das relative Überleben für 45.200 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2016, detailliert nach pTNM. Aus dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich **38,27** % der Patienten bei Erstdiagnose in diesen Stadien befinden. [19]

Somit werden für das Jahr 2019 **27.958 Patienten** (73.060\*0,3827 = 27.958) mit frühem Brustkrebs ermittelt, für die eine präoperative Therapie indiziert ist.

## Ad (3) Anteil an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Eine Analyse des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) umfasste Daten von 72.393 Patienten mit Ersteingriff bei Primärerkrankung und Histologie "invasives Mammakarzinom (Primärtumor)" oder "DCIS" aus dem Diagnosejahr 2017. Einer Analyse mit 64.426 Patienten ist zu entnehmen, dass 2017 **13,15** % der Patientinnen in einem frühen Brustkrebsstadium HER2-positiv waren. [120]

Basierend auf 27.958 Patienten mit frühem Brustkrebs, für die eine präoperative Therapie indiziert ist, wird somit für das Jahr 2019 geschätzt, dass **3.676 Patienten** HER2-positiv sind (27.958\*0,1315=3.676).

# Ad (4) Berechnung des Anteils HER2-positiver Patienten mit invasiver Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten nach erfolgter neoadjuvanter Taxan-basierter und HER2-gerichteter Therapie (non-pCR)

Zur Ermittlung der pCR-Raten bei HER2-positiven Brustkrebspatienten wurde am 16.08.2019 eine strukturierte Recherche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE und dem klinischen Studienregister Clinicaltrials.gov nach randomisierten klinischen Studien mit HER2+ Patienten in der Neoadjuvanz getätigt. [121] Berücksichtigt wurden dabei Studien mit neoadjuvanter Therapie bestehend aus Trastuzumab und Taxan-basierter Chemotherapie oder Trastuzumab, Pertuzumab und Taxan-basierter Chemotherapie mit einer nach der S3-Leitlinie empfohlenen Mindestdauer der Chemotherapie von 18 Wochen. [1] Dies entspricht den in Deutschland zugelassenen neoadjuvanten Anti-HER2-Therapien bei HER2-positiven Brustkrebspatienten.

Berücksichtigt wurde lediglich die totale pCR, da diese in der klinischen Praxis die weltweit akzeptierte und gängigste Definition der pCR darstellt und auch der Definition entspricht, die

zur Auswahl der Patienten in der Studie KATHERINE herangezogen wurde. [71, 82, 110] Insgesamt wurden 23 Studien berücksichtigt. [113] Die pCR-Raten aus diesen Studien wurden jeweils mit der Patientenanzahl aus den korrespondierenden Studienarmen gewichtet. Dabei ergab sich eine pCR-Rate von 46,1 %. Somit erreichen 53,9 % der Patienten keine pCR.

Basierend auf 3.676 Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, für die eine präoperative, anti-HER2-basierte systemische Therapie indiziert ist, wird geschätzt, dass 1.981 Patienten nach erfolgter neoadjuvanter Therapie keine pCR erreichen (3.676\*0,5388 = 1.981).

Diese Patienten bilden die Zielpopulation für das neu zu bewertende Anwendungsgebiet für die adjuvante Behandlung mit T-DM1.

# **Zusammenfassung Berechnungsweg**

Die Berechnung der Zielpopulation von T-DM1 im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des Brustkrebses im Jahr 2019 ermittelt (73.060 Patienten). Danach wurde der Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs berechnet, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist (73.060\*0,3827 = 27.958 Patienten). 13,15 % der Patienten mit frühem Brustkrebs sind HER2-positiv (3.676 Patienten). Davon haben laut Studiendaten 53,9 % nach erfolgter neoadjuvanter Taxan-basierter und HER2-gerichteter Therapie keine pCR erreicht. Somit ergeben sich **1.981 Patienten** für das neue adjuvante Anwendungsgebiet von T-DM1.

# Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur oder in Registern unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Modellszenarien, die eine Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

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

• Ad (2): Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert und für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist

Das TRM enthält Informationen zum pTNM-Status zu 45.200 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2016. [19] Lediglich zu weniger als 5 % der Patienten fehlen Angaben zum pTNM. Damit ist diese Quelle sehr belastbar. Epidemiologische Landeskrebsregister haben entweder nur Angaben zu UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Stadien oder zu T-Stadien ohne Ausweisung von M0 oder M1 und sind damit nicht geeignet. Der plausibelste Wert wird daher um +/- 2 % variiert, um der Ungenauigkeit dieses Parameters Rechnung zu tragen.

• Ad (3): Anteil an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Eine weitere Auswertung des TRM zu molekularen Subtypen mit weniger Patienten zeigt einen HER2-positiven Anteil bei Patienten mit M0 von 15,0 %. Die Jahresberichte von Landeskrebsregistern zeigen keine Auswertungen zum HER2-Status. Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit insgesamt 15.332 analysierten Patienten aus Deutschland hat gezeigt, dass der Anteil HER2-positiver Patienten ohne Fernmetastasen in Deutschland 12,1 % beträgt. Als Untergrenze wird somit 12,1 % gewählt und als Obergrenze 15,0 %. [113, 122, 123]

• Ad (4) Anteil an Patienten mit invasiver Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten nach erfolgter neoadjuvanter Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie (non-pCR)

Die Ober- und Untergrenze des Anteils der Patienten mit non-pCR wurden der oben beschriebenen strukturierten Literatursuche ohne Gewichtung nach Patientenzahlen entnommen. Die Obergrenze des Anteils der Patienten mit non-pCR beträgt dabei 77 %, die Untergrenze 25 %. [113, 121]

Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenze der T-DM1- Zielpopulation für das neue adjuvante Anwendungsgebiet wurden die Werte der jeweiligen Parameter wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-7 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Größe der T-DM1-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung		
Ad (1) Berechnung der Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen und der Prognose					
Inzidenz/Prognose	73.060 im Jahr 2019	keine	Sowohl die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2014). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.		
Ad (2) Berechnung (neoadjuvante) The		mit frühem Brustk	crebs, für die eine präoperative systemische		
Anteil Patienten mit Tumorstadium T2,3,4 M0	38,27 % [19]	+/-2 %	Das TRM weist hohe Patientenzahlen über einen sehr langen und auch aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mangels alternativer detaillierter Auswertungen wurde die OG und UG zusätzlich mit Werten von 36,3 % und 40,3 % (+/- 2 %) gerechnet.		
Ad (3) Berechnung	des Anteils der Patienten	mit HER2-positive	em frühem Brustkrebs		
Anteil HER2- positiver Patienten	13,15 % [120]	12,1 – 15,0 % [122, 123]	Der Bericht vom IQTIG weist hohe Patientenzahlen über einen sehr aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus einer weiteren Auswertung des TRM mit weniger Patienten und einer Biomarker Studie mit ebenfalls weniger Patienten wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.		
			nvasiver Resterkrankung in Brust und/oder H HER2-gerichteter Therapie (non-pCR)		
Anteil Patienten mit non-pCR	53,9 % [113, 121]	25,0 – 77,0 % [113, 121]	Basierend auf einer strukturierten Literaturrecherche wurden die pCR-Raten aus Studien mit HER2+ Patienten in der Neoadjuvanz ermittelt. Die OG und UG stellen dabei die Spanne der der pCR-Raten aus allen eingeschlossenen Studien dar.		
Wachstumsfaktorre	zeptor 2; IQTIG = Institu	ıt für Qualitätssiche	Deutschland; HER2 = Humaner epidermaler erung und Transparenz im Gesundheitswesen KI = Robert Koch-Institut; T-		

OG = Obergrenze; pCR = pathologische Komplettremission; RKI = Robert Koch-Institut; TDM1 = Trastuzumab Emtansin; TRM = Tumorregister München; UG = Untergrenze

Tabelle 3-8: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der T-DM1-Zielpopulation für die adjuvante Behandlung

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2019
Obergrenze	3.401
Punktschätzer (plausibelster Wert)	1.981
Untergrenze	802
T-DM1 = Trastuzumab Emtansin	

Damit ergibt sich für die Population der Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben), die im Jahr 2019 für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen, eine Ober- bzw. Untergrenze von 3.401 bzw. 802 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 1.981 Patienten (siehe Tabelle 3-8).

#### **Fazit**

Die Gesamtpopulation der Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Behandlung, eine invasive Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten aufweisen (Zielpopulation) und die im Jahr 2019 für eine adjuvante Behandlung mit T-DM1 in Frage kommen, beträgt 1.981. Die Angabe ist belastbar und stellt aus drei Gründen eine leichte Überschätzung dar: 1. Kinder, Jugendliche und Männer wurden bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen. 2. Im epidemiologischen Modell wird angenommen, dass alle Patienten, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, auch eine solche bekommen. 3. Die verwendete Variante der Bevölkerungsvorausberechnung geht auch für die nächsten Jahre von einer erhöhten Zuwanderung aus. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Excel-Modell enthalten. [113]

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2019 – 2024

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>1</sup>	83.399	83.450	83.443	83.423	83.393	83.353
Brustkrebsinzidenz (ICD-10 C50) <sup>2</sup>	73.060	73.252	73.471	73.752	74.032	74.359
Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist <sup>3</sup>	27.958	28.031	28.115	28.222	28.330	28.455
Davon HER2-positive Patienten <sup>4</sup>	3.676	3.686	3.697	3.711	3.725	3.742
Davon Patienten mit non-pCR <sup>5</sup>	1.981	1.986	1.992	2.000	2.007	2.016
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknote aufweisen, die für eine adjuvante Behandlung mit T-DM1 in Frage kommen <sup>6</sup>	1.981 (802- 3.401)	1.986 (804- 3.410)	1.992 (807- 3.420)	2.000 (810- 3.433)	2.007 (813- 3.446)	2.016 (817- 3.461)

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, bedingt durch die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [116, 117]

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. [113]

Alle Rechenschritte wurden im Modell für jeden Zwischenschritt getrennt für Frauen und Männer durchgeführt, werden aber in dieser Tabelle bei jedem Zwischenschritt gerundet in Summe dargestellt. [113]

 $BRD = Bundesrepublik\ Deutschland;\ DDR = Deutsche\ Demokratische\ Republik;\ HER2 = Humaner$ epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pCR = pathologische Komplettremission; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin; TRM = Tumorregister München

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen von 2014 wurden konstant fortgeschrieben. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und alle Altersgruppen der Männer wurden anhand einer Joinpoint Regression Analyse mit Kalenderjahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Kriterium vorhergesagt. Als Basisdatensatz dienten die Inzidenzraten der Jahre 2004 bis 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Laut TRM beträgt der Anteil der Neuerkrankungen mit nicht Fernmetastasierten T2,T3 und T4 Tumoren bei 38,27 % [19]

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Für primären Brustkrebs bzw. in den relevanten Stadien wird ein Anteil von 13,15 % HER2-positiven Patienten angenommen. [120]

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Der Anteil Patienten mit non-pCR (53,9 %) wurden aus Studiendaten ermittelt.[113, 121]

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.

Auf Basis des oben beschriebenen Inzidenzmodells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation, die in Deutschland für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie, eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, mit T-DM1 über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-10):

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der T-DM1 Zielpopulation für die Jahre 2019 – 2024 für das neu zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet

2019	2020	2021	2022	2023	2024
1.981	1.986	1.992	2.000	2.007	2.016
(802-3.401)	(804-3.410)	(807-3.420)	(810-3.433)	(813-3.446)	(817-3.461)

Angegeben sind der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze (in Klammern) der Zielpopulation.

Quelle: Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Excel-Modell enthalten. [113]

Tabelle 3-9

T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

# 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)		
T-DM1 (Kadcyla®)	1.981 (802 – 3.401)	1.731 (701 – 2.972)		
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der Jahresdurchschnitt der **GKV-Patienten** 2018 dividiert die von durch Bevölkerungsvorausberechnung für 2018 Anteil ergibt einen von 87,4 % (72.781.399/83.289.000). [117, 124]

Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der GKV-Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2018 angenommen.

Der plausibelste Wert an GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für das vorliegende Anwendungsgebiet in Frage kommen, beträgt somit 1.731 Patienten (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit T-DM1 im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2019

		Anzahl Patienten
A	Brustkrebs-Neuerkrankungen	73.060
В	Davon Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist (38,27 % aus A)	27.958
С	Davon HER2-positive Patienten (13,15 % aus B)	3.676
D	Davon Patienten mit non-pCR (53,88 % aus C)	1.981
Е	Davon GKV-Patienten: F*87,4 %	1.731
	Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	1.731

<sup>\*</sup>Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet.

Quelle: Tabelle 3-11

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;

pCR = pathologische Komplettremission; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

# 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
T-DM1 (Kadcyla®)	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlicher Zusatznutzen	1.731 (701 – 2.972)	
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 1.731 erwachsene GKV-Patienten, die für eine Therapie mit T-DM1 im Anwendungsgebiet "adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen" in Frage kommen, ermittelt.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Spanne von (701 - 2.972) Patienten für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

#### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

# Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern und Leitlinien herangezogen sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen.

# Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DKG, RKI, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland [GEKID], Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [ADT] und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels manueller Suche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da das RKI für die vorliegende Fragestellung die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland darstellt. Zur Brustkrebsinzidenz liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2014) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. [4]

# **Epidemiologisches Modell**

Für die Bevölkerungszahlen bis 2017 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2017 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen

ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, bedingt durch die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [116, 117]

Angaben zum Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs, für die eine präoperative systemische Therapie indiziert ist und zum Anteil davon mit HER2-positivem Brustkrebs wurden sowohl aus Publikationen als auch dem Tumorregister München entnommen. [19, 120, 123]

Der Anteil der Patienten mit non-pCR wurde anhand einer strukturierten Literaturrecherche in MEDLINE und clinicaltrials.gov ermittelt. [113, 121]

# Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 bis 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet "adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen" geschätzt. [113]

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

#### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- 1. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 Aktualisierung August 2019. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\_4\_0/Version\_4.2/LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.2.pdf">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\_4\_0/Version\_4.2/LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.2.pdf</a> [Zugriff: 04.10.2019]. 2019.
- 2. Harbeck, N., Kiechle, M., Paepke, S., Schmalfeldt, B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Pfeifer, B., Preiá, J., Unger, C., editors.: Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie. Elsevier, Urban & Fischer. 2006.
- 3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014 [online]. URL: <a href="https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs">https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs</a> in Deutschland/kid 2017/krebs in deutschland 2017.pdf? blob=publicationFile [Zugriff: 30.08.2019]. 2017.
- 4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle 2016, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="http://www.gbe-">http://www.gbe-</a>

 $\frac{bund.de/gbe10/express.prc\_expr?p\_aid=24245058\&p\_uid=gast\&p\_sprachkz=D\&p\_var=0\&n\_ummer=6\&p\_indsp=\&p\_ityp=H\&p\_hlpnr=4\&p\_lfd\_nr=2\&p\_sprache=D\&p\_news=N\&p\_jan\_ein=J\_[Zugriff: 11.06.2019].$ 

- 5. Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Sastre-Garau, X., Bussalotti, G., Tavassoli, F. A. Breast Carcinoma. In: Tavassoli, F. A., Devilee, P., editors.: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours, Band 4. 2003: 13-14.
- 6. Gray, J. M., Rasanayagam, S., Engel, C., Rizzo, J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ. Health 2017; 16(1): 94.
- 7. Tumorzentrum München (TZM), Rühl, I. M., Artmann, I. A., Baumgärtner, A. K., Ditsch, M. et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms S 54-83. In: TZM, Janni, W., editors.: Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag. 2009.

- 8. van der Groep, P., van der Wall, E., van Diest, P. J. Pathology of hereditary breast cancer. Cell. Oncol. (Dordr.) 2011; 34(2): 71-88.
- 9. Nanda, R., Chow, L. Q., Dees, E. C., Berger, R., Gupta, S. et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J. Clin. Oncol. 2016; 34(21): 2460-7.
- 10. Burstein, H. J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1652-4.
- 11. Fentiman, I. S., Fourquet, A., Hortobagyi, G. N. Male breast cancer. Lancet 2006; 367(9510): 595-604.
- 12. Possinger, K., Schmid, P., Schmoll, H. J., Höffken, K., Kreienberg, J. et al. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll, H. J., Höffken, K., Possinger, K., editors.: Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Springer. Berlin Heidelberg. 2006: 469-485.
- 13. Iwamitsu, Y., Shimoda, K., Abe, H., Tani, T., Okawa, M. et al. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. Psychosomatics 2005; 46(1): 19-24.
- 14. Maxwell, J. R., Bugbee, M. E., Wellisch, D., Shalmon, A., Sayre, J. et al. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. Breast J 2000; 6(1): 53-61.
- 15. McDaniel, J. S., Musselman, D. L., Porter, M. R., Reed, D. A., Nemeroff, C. B. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52(2): 89-99.
- 16. Golden-Kreutz, D. M., Andersen, B. L. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. Psychooncology 2004; 13(3): 211-20.
- 17. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J. Clin. 2017; 67(4): 290-303.

- 18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 19. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. Stand: 22.08.2018. URL: <a href="https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf">https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf</a> [Zugriff: 14.06.2019]. 2018.
- 20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. Stand: 10.03.2019. URL: <a href="https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2019.pdf">https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2019.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 21. Elston, C. W., Ellis, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19(5): 403-10.
- 22. Nanda, R. "Targeting" triple-negative breast cancer: the lessons learned from BRCA1-associated breast cancers. Semin. Oncol. 2011; 38(2): 254-62.
- 23. Sørlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences 2001; 98(19): 10869-74.
- 24. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406(6797): 747-52.
- 25. Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., Gnant, M., Dubsky, P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann. Oncol. 2017; 28(8): 1700-1712.
- 26. Scholzen T, G. J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J. Cell. Physiol. 2000; 182(3): 311-322.
- 27. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., Hagerty, K. L., Allred, D. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline

Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch. Pathol. Lab. Med. 2007; 131(1): 18-43.

- 28. Holbro, T., Beerli, R. R., Maurer, F., Koziczak, M., Barbas, C. F. et al. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences 2003; 100(15): 8933-8938.
- 29. Padhy, L. C., Shih, C., Cowing, D., Finkelstein, R., Weinberg, R. A. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. Cell 1982; 28(4): 865-71.
- 30. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235(4785): 177-82.
- 31. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat. Rev. Cancer 2009; 9(7): 463-475.
- 32. Kim, H. H., Sierke, S. L., Koland, J. G. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. J. Biol. Chem. 1994; 269(40): 24747-24755.
- 33. Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., Hynes, N. E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J. 2000; 19(13): 3159-67.
- 34. Rowinsky, E. K. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. Annu. Rev. Med. 2004; 55(1): 433-457.
- 35. Soltoff, S. P., Carraway, K. L., Prigent, S. A., Gullick, W. G., Cantley, L. C. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. Mol. Cell. Biol. 1994; 14(6): 3550-3558.
- 36. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001; 2(2): 127-137.
- 37. Sørlie, T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. Eur. J. Cancer 2004; 40(18): 2667-75.

- 38. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. J. Clin. Oncol. 2010; 28(20): 3271-3277.
- 39. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. The New England journal of medicine 2001; 344(11): 783-792.
- 40. Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L. et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23(19): 4265-4274.
- 41. Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V. et al. Trastuzumabcontaining regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014(6): CD006242.
- 42. Ghersi, D., Willson, M. L., Chan, M. M., Simes, J., Donoghue, E. et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2015(6): CD003366.
- 43. Yu, Q., Zhu, Z., Liu, Y., Zhang, J., Li, K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10(5): e0127404.
- 44. Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 2012; 367(19): 1783-91.
- 45. Baselga, J., Cortés, J., Kim, S. B., Im, S. A., Hegg, R. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2012; 366(2): 109-119.
- 46. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 2015; 372(8): 724-34.
- 47. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375(9712): 377-84.

- 48. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. 2014; 15(6): 640-7.
- 49. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet 2012; 13(1): 25-32.
- 50. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Tseng, L.-M., Liu, M.-C. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. The Lancet Oncology 2016; 17(6): 791-800.
- 51. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1659-1672.
- 52. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an openlabel, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382(9897): 1021-8.
- 53. Gianni, L., Dafni, U., Gelber, R. D., Azambuja, E., Muehlbauer, S. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011; 12(3): 236-44.
- 54. Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017; 389(10075): 1195-1205.
- 55. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1673-1684.
- 56. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Davidson, N. E. 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. J. Clin. Oncol. 2011; 29(25): 3366-73.

- 57. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J. Clin. Oncol. 2014; 32(33): 3744-52.
- 58. Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, 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; 27(34): 5685-92.
- 59. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2011; 365(14): 1273-1283.
- 60. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Giermek, J., Martin, M. et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC -T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Cancer Res. 2016; 76(4 Supplement): S5-04.
- 61. Dahabreh, I. J., 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; 13(6): 620-30.
- 62. Madarnas, Y., Trudeau, M., Franek, J. A., McCready, D., Pritchard, K. I. et al. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. Cancer Treat. Rev. 2008; 34(6): 539-57.
- 63. Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., Lu, J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One 2011; 6(6): e21030.
- 64. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: Cd006243.
- 65. O'Sullivan, C. C., Bradbury, I., Campbell, C., Spielmann, M., Perez, E. A. et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors </= 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. J. Clin. Oncol. 2015; 33(24): 2600-8.

- 66. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch. Pathol. Lab. Med. 2014; 138(2): 241-56.
- 67. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, Version 2.2019 Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2019. © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to <a href="www.nccn.org">www.nccn.org</a>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 07.2019. URL: <a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 68. Bear, H. D., Anderson, S., Smith, R. E., Geyer, C. E., Jr., Mamounas, E. P. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J. Clin. Oncol. 2006; 24(13): 2019-27.
- 69. Berruti, A., Generali, D., Kaufmann, M., Puztai, L., Curigliano, G. et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2011; 2011(43): 147-151.
- 70. Bonnefoi, H., Litiere, S., Piccart, M., MacGrogan, G., Fumoleau, P. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. Ann. Oncol. 2014; 25(6): 1128-36.
- 71. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384(9938): 164-72.
- 72. Esserman, L. J., Berry, D. A., DeMichele, A., Carey, L., Davis, S. E. et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J. Clin. Oncol. 2012; 30(26): 3242-9.
- 73. Fisher, B., Bryant, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Brown, A. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J. Clin. Oncol. 1998; 16(8): 2672-85.

- 74. Kim, M. M., Allen, P., Gonzalez-Angulo, A. M., Woodward, W. A., Meric-Bernstam, F. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. Ann. Oncol. 2013; 24(8): 1999-2004.
- 75. Kong, X., Moran, M. S., Zhang, N., Haffty, B., Yang, Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. Eur. J. Cancer 2011; 47(14): 2084-90.
- 76. Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Dignam, J. J., Bear, H. D., Julian, T. B. et al. 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; 30(32): 3960-6.
- 77. Mazouni, C., Peintinger, F., Wan-Kau, S., Andre, F., Gonzalez-Angulo, A. M. et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. J. Clin. Oncol. 2007; 25(19): 2650-5.
- 78. Mieog, J. S., van der Hage, J. A., van de Velde, C. J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br. J. Surg. 2007; 94(10): 1189-200.
- 79. Teshome, M., Hunt, K. K. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2014; 23(3): 505-23.
- 80. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2012; 30(15): 1796-1804.
- 81. Wapnir, I. L., Anderson, S. J., Mamounas, E. P., Geyer, C. E., Jr., Jeong, J. H. et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J. Clin. Oncol. 2006; 24(13): 2028-37.
- 82. Stebbing, J., Baranau, Y., Manikhas, A., Lee, S. J., Thiruchelvam, P. et al. Total pathological complete response versus breast pathological complete response in clinical trials of reference and biosimilar trastuzumab in the neoadjuvant treatment of breast cancer. Expert Rev. Anticancer Ther. 2018; 18(6): 531-541.

- 83. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019.
- 84. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL TUMOR PRESENT PATHOLOGICALLY IN THE BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY Protocol BO27938, Version 6. Stand: 13.10.2015. 2015.
- 85. Jackisch, C., Stroyakovskiy, D., Pivot, X., Ahn, J.-S., Melichar, B. et al. Abstract PD3-11: Efficacy and safety of subcutaneous or intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer after 5 years' treatment-free follow-up: Final analysis from the phase III, open-label, randomized HannaH study. Cancer Res. 2018; 78(4 Supplement): PD3-11-PD3-11.
- 86. de Azambuja, E., Holmes, A. P., Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Di Cosimo, S. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. Lancet Oncol. 2014; 15(10): 1137-46.
- 87. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur. J. Cancer 2018; 89: 27-35.
- 88. Untch, M., Fasching, P. A., Konecny, G. E., Hasmuller, S., Lebeau, A. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J. Clin. Oncol. 2011; 29(25): 3351-7.
- 89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) [online]. Stand: 17.01.2019. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL</a> 2019-01-17 iK-2019-04-01.pdf [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 90. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen

Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 29.11.2010. URL: <a href="https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\_of\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf">https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\_of\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2010.

- 91. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann. Oncol. 2013; 24(9): 2206-23.
- 92. Denduluri, N., Chavez-MacGregor, M., Telli, M. L., Eisen, A., Graff, S. L. et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J. Clin. Oncol. 2018; 36(23): 2433-2443.
- 93. Alberta Health Services (AHS). Adjuvant Systemic Therapy for Early Stage (Lymph Node Negative and Lymph Node Positive) Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: <a href="https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-adjuvant-systemic-therapy-breast.pdf">https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-adjuvant-systemic-therapy-breast.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 94. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: <a href="https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\_deutsch/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2018.pdf">https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\_deutsch/Alle\_aktuellen\_Empfehlungen\_2018.pdf</a> [Zugriff: 17.07.2018]. 2018.
- 95. BC Cancer. Cancer Managment Guidelines Chapter 6.3.0 Management: Early Invasive Breast Cancer Section 6.3.2.3 HER2 Positive [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/breast/breast/breast/management">http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/breast/breast/breast/management</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2013.
- 96. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page\_documents/KCE\_143\_Breast\_cancer\_0.pdf">http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page\_documents/KCE\_143\_Breast\_cancer\_0.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2013.
- 97. Eisen, A., Fletcher, G. G., Gandhi, S., Mates, M., Freedman, O. C. et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. Curr. Oncol. 2015; 22(Suppl 1): S67-81.

- 98. Ayala de la Pena, F., Andres, R., Garcia-Saenz, J. A., Manso, L., Margeli, M. et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin. Transl. Oncol. 2019; 21(1): 18-30.
- 99. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline, Version: 2.0 [online]. Stand: 02.2012. URL: <a href="https://www.oncoline.nl/uploaded/docs/mammacarcinoom/Dutch%20Breast%20Cancer%20Guideline%202012.pdf">https://www.oncoline.nl/uploaded/docs/mammacarcinoom/Dutch%20Breast%20Cancer%20Guideline%202012.pdf</a> [Zugriff: 17.07.2018]. 2012.
- 100. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer, Version 1.2018 Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to <a href="https://www.nccn.org">www.nccn.org</a>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2018. URL: <a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a> [Zugriff: 17.07.2018]. 2018.
- 101. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nice Pathways: Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer/adjuvant-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer">https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 102. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: <a href="https://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf">https://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2013.
- 103. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2017; 377(2): 122-131.
- 104. F. Hoffmann-La Roche. Final Clinical Study Report BO22280 A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab, given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline-based chemotherapy or concomitantly with a non-anthracycline-based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer. Stand: 09.2016. 2016.
- 105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante

- Behandlung) [online]. Stand: 20.12.2018. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20\_AM-RL-XII\_Pertuzumab\_D-363\_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20\_AM-RL-XII\_Pertuzumab\_D-363\_TrG.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-032 Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs. Stand: 30.06.2016. 2016.
- 107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-232 Trastuzumab Emtansin zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs nach einer präoperativen systemischen Behandlung. Stand: 29.03.2019. 2019.
- 108. Gill, S., Sargent, D. End points for adjuvant therapy trials: has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival? Oncologist 2006; 11(6): 624-9.
- 109. von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 380(7): 617-628.
- 110. F. Hoffmann-La Roche. Primary CSR Study BO27938, (KATHERINE) A randomized, multicenter, open-label Phase III Study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2-positive primary breast cancer who have residual tumor present pathologically in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy. Stand: 01.2019. 2019.
- 111. Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsky, P., Gnant, M. et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann. Oncol. 2019.
- 112. Roche Registration GmbH. Kadcyla<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
- 113. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Trastuzumab Emtansin. 2019.
- 114. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 11.2017. [online]. Stand: 11.2017. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage stufe1 node.html;

<u>sessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2\_cid390</u> [Zugriff: 07.06.2019]. 2017.

- 115. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 11.2017. [online]. Stand: 11.2017. URL: <a href="http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage stufe1\_node.html;j">http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage stufe1\_node.html;j</a> sessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2\_cid390 [Zugriff: 07.06.2019]. 2017.
- 116. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung 1990-2017. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990 und Grundlage Zensus 2011) [online]. Stand: 9.2018. URL: <a href="http://www.gbe-bund.de">http://www.gbe-bund.de</a> [Zugriff: 11.06.2019]. 2018.
- 117. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. Stand: 27.03.2017. URL: <a href="https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\_Aktualisiert\_5124207179005.html">https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\_Aktualisiert\_5124207179005.html</a> [Zugriff: 09.10.2017]. 2017.
- 118. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehe">https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehe n\_download.pdf?\_blob=publicationFile</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.
- 119. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, rohe Rate in Deutschland [online]. Stand: 11.2017. URL: <a href="https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\_stufe1\_node.html">https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\_stufe1\_node.html</a> [Zugriff: 11.06.2019]. 2017.
- 120. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Qualitätsreport 2017 [online]. URL: <a href="https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/IQTIG\_Qualitaetsreport-2017\_2018\_09\_21.pdf">https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/IQTIG\_Qualitaetsreport-2017\_2018\_09\_21.pdf</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 121. Roche. Recherchen nach randomisierten klinischen Studien zur Ermittlung der pCR Raten bei HER2-positiven Brustkrebspatienten in der Neoadjuvanz. Stand: 16.08.2019. 2019.

- 122. Schrodi, S., Eckel, R., Schubert-Fritschle, G., Engel, J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="https://www.tumorregister-">https://www.tumorregister-</a>
- muenchen.de/facts/spec/spec\_C50f\_\_18\_20160301\_subtypenM1Poster.pdf. 2016.
- 123. Rüschoff, J., Lebeau, A., Kreipe, H., Sinn, P., Gerharz, C. D. et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. Mod. Pathol. 2017; 30(2): 217-226.
- 124. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurschnitt 2018 [online]. Stand: 18.03.2019. URL: <a href="https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\_Versicherte/KM1\_JD\_2018.pdf">https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\_Versicherte/KM1\_JD\_2018.pdf</a> [Zugriff: 11.06.2019]. 2019.

## 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für <u>alle</u> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-21 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

# 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs -modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzne	imittel			
T-DM1 (Kadcyla®) Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14 <sup>1</sup>	1
Zweckmäßige Verglei	chstherapie <sup>2</sup>			
Trastuzumab intravenös (Herceptin <sup>®</sup> i.v.) Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14 <sup>1</sup>	1
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14 <sup>1</sup>	1
Trastuzumab intravenös (Trazimera®) <sup>3</sup> Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	141	1

Medikamenten erfolgt jeweils an Tag 1.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs -modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
---	--	-----------------------	--	--

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Laut Fachinformation erfolgt die adjuvante Therapie über 14 Zyklen und ergänzt die neoadjuvante Vortherapie damit auf eine Gesamttherapiedauer von 1 Jahr.

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit invasiver Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie, ist gemäß G-BA die Fortführung der präoperativ begonnenen anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.

 $G-BA = Gemeinsamer \ Bundesausschuss; \ HER2 = Humaner \ epidermaler \ Wachstumsfaktorrezeptor \ 2; \\ i.v. = intravenös; \ s.c. = subkutan; \ T-DM1 = Trastuzumab \ Emtansin; \ ZVT = Zweckmäßige \ Vergleichstherapie$ 

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

# Behandlungsmodus - zu bewertendes Arzneimittel

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist indiziert zur intravenösen Verabreichung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, also keine pCR erreicht haben. Laut Fachinformation ist das Arzneimittel alle 3 Wochen (21 Tage Zyklus) zu applizieren. Die Behandlung erfolgt jeweils an Tag 1 des Zyklus. Die Behandlung sollte 14 Zyklen umfassen und ergänzt die neoadjuvante Vortherapie damit auf eine Gesamttherapiedauer von 1 Jahr, sofern es nicht vorher zum Wiederauftreten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität kommt. [1]

#### Behandlungsmodus - ZVT

Trastuzumab ist beim HER2-positiven frühen Brustkrebs laut Fachinformation als neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie indiziert. Die Behandlung mit Trastuzumab sollte für die Dauer von insgesamt einem Jahr oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung erfolgen, je nachdem, was zuerst eintritt. Trastuzumab kann gemäß Fachinformation intravenös oder subkutan verabreicht werden. Beide Darreichungsformen werden in der adjuvanten Therapie in einem 21-tägigen Zyklus gegeben. [2-4] Die Patienten im zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet haben präoperativ eine systemische Therapie, bestehend aus einer Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie, erhalten. Bei ihnen wird Trastuzumab nach der

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Begründung zur ZVT:

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

Operation zur Fortführung der präoperativ begonnenen anti-HER2-gerichteten Therapie in der adjuvanten Therapiephase weiterhin bis zum Erreichen einer Gesamtdauer von insgesamt einem Jahr angewendet.

Zur Anzahl der Zyklen in der adjuvanten Therapie nach präoperativ begonnener Therapie mit Trastuzumab werden in der Fachinformation keine genauen Angaben gemacht. [2-4] Zum Zwecke der Vergleichbarkeit zu T-DM1 und entsprechend der Zulassungsstudie wird daher von einer Anwendungsdauer von 14 Zyklen ausgegangen. Diese Annahme erfüllt die in der Fachinformation angegebene Behandlungsdauer von insgesamt einem Jahr. [2-4]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzne	eimittel		
T-DM1 (Kadcyla®) Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Verglei	chstherapie <sup>1</sup>		
Trastuzumab intravenös (Herceptin® i.v.)  Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer Taxan- basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14
Trastuzumab intravenös (Trazimera®)²  Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	In Zyklen	14

Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation 3 Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Zyklus.

#### <sup>1</sup> Begründung zur ZVT:

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit invasiver Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie, ist gemäß G-BA die Fortführung der präoperativ begonnenen anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.

<sup>2</sup> Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der			Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß;
Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Initialdosis: Erster Zyklus	Folge- zyklen	im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arz	zneimittel				
T-DM1 (Kadcyla®) Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2- gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung *	14	260 mg	260 mg	3.640 mg

Bezeichnung der			Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß;
Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Initialdosis: Erster Zyklus	Folge- zyklen	im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Verg	leichstherapie <sup>1</sup>				
Trastuzumab intravenös (Herceptin® i.v.)  Infusionslösungsk onzentrat	*	14	600 mg	450 mg	6.450 mg
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Injektionslösung	*	14	600 mg	600 mg	8.400 mg
Trastuzumab intravenös (Trazimera®)²  Infusionslösungs- konzentrat	*	14	570 mg	420 mg	6.030 mg

Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation 3 Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag 1 des Zyklus.

Die berechneten Verbräuche enthalten einen möglichen Verwurf eines angebrochenen Medikaments.

#### <sup>1</sup> Begründung zur ZVT:

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit invasiver Resterkrankung in Brust und/oder Lymphknoten nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie, ist gemäß G-BA die Fortführung der präoperativ begonnenen anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.

DDD = Definierte Tagesdosis; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

<sup>\*</sup>Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

#### Begründung der im Anwendungsgebiet verwendeten Verbrauchsmaße

Laut dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) liegt die definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose; DDD) für Trastuzumab bei 20 mg für die intravenöse Darreichungsform und bei 29 mg für die subkutane Darreichungsform. Bei T-DM1 liegt die DDD bei 12 mg parenteral. [5] Eine Angabe des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient mittels der DDD ist im Rahmen dieses Dossiers jedoch nicht zweckmäßig, da die DDD laut Definition des WIdO "die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen" darstellt und die betrachteten Therapien in Zyklen verabreicht werden. [6]

Laut WIdO ist zu berücksichtigen, dass die DDD eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis wiedergibt. Des Weiteren ist es möglich, dass sich die therapeutischen Dosen für individuelle Patienten und Patientengruppen von der DDD unterscheiden, da sie auf individuellen Eigenschaften, wie Körpergewicht, Alter und Schwere der Erkrankung beruhen. [6, 7]

Trastuzumab und T-DM1 sind Arzneimittel, die zur Behandlung onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden. Da sie nicht täglich gegeben werden, sondern in Zyklen, werden in diesem Dossier die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Dosierungen je Zyklus angegeben. Bei Trastuzumab s.c. handelt es sich um eine Fixdosis und bei Trastuzumab i.v. sowie T-DM1 um körpergewichtsabhängige Dosierungen. [1-4]

# Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht

Für die Angaben zum Durchschnittsgewicht eines Brustkrebspatienten werden die Daten des Statistischen Bundesamts zum durchschnittlichen Gewicht von Frauen in Deutschland verwendet, da Brustkrebs bei Männern sehr selten auftritt. Laut Mikrozensus beträgt die durchschnittliche Körpergröße einer Bundesbürgerin (> 18 Jahre) 166 cm und das durchschnittliche Körpergewicht 68,7 kg. Diese Werte werden hier auch als durchschnittliche Werte für einen Brustkrebspatienten herangezogen. [8]

#### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von T-DM1

Für T-DM1 wird laut Fachinformation eine Dosierung von 3,6 mg/kg empfohlen. [1] Dies ergibt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg einen Verbrauch von 247 mg pro Zyklus, was einer 160 mg und einer 100 mg Packung pro Gabe entspricht. Daraus resultiert bei 14 Zyklen ein Jahresverbrauch von 3.640 mg.

# Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Trastuzumab i.v.

Bei Trastuzumab in der intravenösen Darreichungsform wird zwischen der Initial- und der Erhaltungsdosis unterschieden. Im Studienprotokoll der Studie KATHERINE (BO27938) wird empfohlen, eine erneute Initialdosis von Trastuzumab zu verabreichen, wenn seit der vorherigen Trastuzumab-Gabe mehr als 6 Wochen vergangen sind. [9]

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben präoperativ eine systemische Therapie, bestehend aus einer Chemotherapie und einer Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab erhalten. Nach der Resektion des Primärtumors ergibt sich in der Regel eine Behandlungspause von mehr als sechs Wochen, bevor die präoperativ begonnene Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab in der adjuvanten Behandlungsphase fortgeführt wird. Aus diesem Grund werden die 14 Zyklen der adjuvanten Trastuzumab-Behandlung in eine Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen aufgeteilt. Gemäß Fachinformation werden eine Initialdosis von 8 mg/kg und eine Erhaltungsdosis von 6 mg/kg empfohlen. [2, 3] Dies entspricht bei einem Durchschnittsgewicht von 68,7 kg einem Verbrauch von 550 mg beim ersten Zyklus und 412 mg pro Folgezyklus.

Trastuzumab intravenös von Roche (Herceptin<sup>®</sup> i.v.) ist in einer 150 mg-Packung erhältlich. [2] Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies einen Verbrauch von 600 mg Wirkstoff für die Initialdosis und 450 mg pro Folgezyklus. Dies entspricht 4 Packungen für den ersten Zyklus und drei Packungen für jeden Folgezyklus. Daraus resultiert ein Jahresverbrauch von 6.450 mg (13 Zyklen x 450 mg plus 1 Zyklus x 600 mg, 43 Packungen). [3]

Trastuzumab intravenös von Pfizer (Trazimera<sup>®</sup>) ist in einer 150 mg und einer 420 mg Packung erhältlich. Die Kombination dieser zwei Packungen ergibt unter den von verschiedenen Anbietern verfügbaren biosimilaren Antikörpern die günstigsten GKV-Kosten. Daraus ergibt sich bei der Initialdosis ein Verbrauch von einer 420 mg-Packung und einer 150 mg-Packung, was insgesamt 570 mg entspricht. Bei den Folgezyklen ergibt sich ein Verbrauch von einer 420 mg-Packung je Zyklus. Der Verbrauch für 14 Behandlungszyklen liegt somit bei 6.030 mg. [2]

# Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Trastuzumab s.c.

In der Fachinformation zu Trastuzumab subkutan (Herceptin<sup>®</sup> s.c.) wird eine Dosierung von 600 mg unabhängig vom Körpergewicht empfohlen. [4] Dies entspricht einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 8.400 mg (600 mg pro Packung über 14 Behandlungszyklen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) *und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)* Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
Zu bewertendes Arzneimi	ttel		
T-DM1 (Kadcyla®) Roche Pharma AG	100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2.038,03 €	1.923,14 €	[1,77 €, 113,12 €]
T-DM1 (Kadcyla®) Roche Pharma AG	160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 1 Durchstechflasche 3.226,46 €	3.043,70 €	[1,77 €,180,99 €]
Zweckmäßige Vergleichst	therapie		
Trastuzumab intravenös (Herceptin® i.v.) Roche Pharma AG	150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats I Durchstechflasche 869,96 €	820,62 €	[1,77 €, 47,57 €]
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Roche Pharma AG	600 mg/5 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche 2.627,97 €	2.479,39 €	[1,77 €,146,81 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
Trastuzumab intravenös (Trazimera®) <sup>3</sup> Pfizer	420 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2.133,99 €	2.013,62 € [1,77 €, 118,60 €]	
Trastuzumab intravenös (Trazimera®)³ Pfizer	150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 776,02 €	731,89 € [1,77 €, 42,36 €]	

Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. September 2019

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; SGB = Sozialgesetzbuch; T-

DM1 = Trastuzumab Emtansin

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

Für die Ermittlung der Kosten aus GKV-Perspektive sind zum einen der Apothekenverkaufspreis (AVP) und zum anderen die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V relevant. Zur Berechnung der Kosten werden, sofern vorhanden, folgende gesetzliche Rabatte vom AVP abgezogen [10]:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag von 1,77 €)
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Der Kostenberechnung liegen die Preisangaben der Lauer Taxe (Stand: 15. September 2019) zu Grunde. [11] Die hier dargestellten Handelsformen werden entsprechend für die Berechnungen in Abschnitt 3.3.5 herangezogen.

Im Falle von Trastuzumab intravenös sind mehrere biosimilare Antikörper auf dem Markt verfügbar. Den Berechnungen liegt jeweils die aus GKV-Sicht günstigste Packung bzw. die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten günstigste Packungskombination zu Grunde.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Rabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 3a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

# 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arz	zneimittel			
	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs	Praxisklinische Betreuung 2h	bei der Initialdosis	1
T-DM1 (Kadcyla®)	im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan- basierten und HER2-	Thrombozyten- zählung	bei jeder Gabe von T-DM1	14
Infusionslösungs- konzentrat	gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Überwachung Leberfunktion	vor jeder Gabe von T-DM1	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Verg	leichstherapie			
Trastuzumab intravenös (Herceptin® i.v.) Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan- basierten und HER2- gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Gabe von Trastuzumab	14
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan- basierten und HER2- gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung			
Trastuzumab intravenös (Trazimera®) <sup>1</sup> Infusionslösungs- konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan- basierten und HER2- gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Gabe von Trastuzumab	14

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

## **Praxisklinische Betreuung:**

Basis für die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung sind die Angaben zur Infusions- und Nachbeobachtungszeit in den Fachinformationen der verschiedenen Arzneimittel. Innerhalb dieser Infusionszeiten werden auch anamnestische Erhebungen und klinische Untersuchungen wie z.B. orientierende neurologische Untersuchungen im Hinblick auf periphere Polyneuropathie oder notwendige Tastbefunde erhoben, die damit nicht weiter bei sonstigen GKV-Leistungen berücksichtigt werden. Auch die Überwachung der Patienten bezüglich infusionsbedingter Symptome wie Schüttelfrost oder Fieber ist mit der praxisklinischen Betreuung abgegolten.

Für die Ermittlung der zutreffenden Pauschale wurde anhand der Fachinformationen der verabreichten Arzneimittel die benötigte Zeit für Infusion und praxisklinische Betreuung/Nachbeobachtung je Arzneimittel festgestellt und addiert. [1-4]

Bei Trastuzumab Emtansin (T-DM1) soll die erste Dosis laut Fachinformation über eine Dauer von 90 Minuten infundiert werden und die Patienten sollen während und für mindestens 90 Minuten nach Abschluss der Infusion beobachtet werden. Für die nachfolgenden Verabreichungen von T-DM1 kann die Infusions- und Nachbeobachtungszeit auf jeweils 30 Minuten verkürzt werden, sofern die Initialdosis gut vertragen wurde. Eine praxisklinische Betreuung fällt somit nur im ersten Zyklus an.

Bei Trastuzumab ergibt sich trotz erneuter Initialdosis und damit längerer Infusionszeit keine längere praxisklinische Betreuung beim ersten Zyklus nach der Resektion. Laut Fachinformation ist eine längere Nachbeobachtungszeit nur bei erstmaliger Anwendung erforderlich. Daher ist die praxisklinische Betreuungsdauer auch bei einer erneuten Initialdosis nicht länger als 120 Minuten nach Beginn der Anwendung (Infusionszeit inklusive). [3]

#### Thrombozytenzählung:

In der Fachinformation für T-DM1 wird empfohlen, die Thrombozytenzahl vor jeder Anwendung zu kontrollieren. [1]

# Überwachung der Leberfunktion:

In der Fachinformation zu T-DM1 wird empfohlen vor Einleitung jeder Behandlung die Leberfunktion zu überprüfen. [1] Bei der Leberfunktionsüberprüfung werden in klinischen Praxisalltag standardmäßig verschiedene Laborwerte (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT], Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT], Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase [AP]) erhoben.

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

# HER2-Nachweis (Immunhistochemie [ICH] und In-situ-Hybridisierung [ISH]):

Der Nachweis des Tumorstatus ist für eine Behandlung mit T-DM1 und Trastuzumab verpflichtend. [1-4] Gemäß S3-Leitlinie sollen beim invasiven Mammakarzinom "in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden". Die Therapieentscheidung basiert auf diesen Ergebnissen und die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. [12] Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel T-DM1 oder Trastuzumab zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

# Überprüfung der Herzfunktion:

Da eine regelhafte Überprüfung der Herzfunktion aufgrund kardiotoxischer Vortherapien für den überwiegenden Teil der Patienten, sowohl unter T-DM1 als auch unter den zweckmäßigen Vergleichstherapien indiziert ist, wurden die dafür entstehenden Kosten im Dossier nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro (€)
Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden (EBM 01510)		54,33 €
Thrombozytenzählung (E	BM 32037)	0,25 €
Überwachung Leberfunkt	ion	
	GOT (EBM 32069)	0,25 €
	GPT (EBM 32070)	0,25 €
	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
	Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25 €
	Gesamt	1,00 €

#### Quellen:

 $GKV = Gesetz liche \ Krankenversicherung; \ GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; \ GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase$ 

<sup>-</sup> EBM: http://www.kbv.de/html/online-ebm.php (Stand 30.08.2019)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-19 sind die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt. Diese wurden mittels der für den ambulanten Bereich maßgeblichen Vergütungsregelung, dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), ermittelt. Für die Darstellung wurde die Version ab dem 30.08.2019 verwendet. [13]

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem	Praxisklinische Betreuung 2h	54,33 €	
	Brustkrebs im Frühstadium, die nach	Thrombozytenzählung	3,50 €	
T-DM1 (Kadcyla®)	einer neoadjuvanten Taxan-basierten und	Überwachung Leber- funktion	14,00 €	
Infusionslösungs- konzentrat	fusionslösungs-  Therapie eine invasive  Resterkrankung in der		71,83 €	
Zweckmäßige Vergleichsthe	rapie			
Trastuzumab intravenös (Herceptin <sup>®</sup> i.v.) Infusionslösungskonzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Praxisklinische Betreuung 2h	760,62 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Nicht zutreffend	
Trastuzumab intravenös (Trazimera®) <sup>a</sup> Infusionslösungskonzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Praxisklinische Betreuung 2h	760,62 €

a: Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;

# 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes A	rzneimittel				
T-DM1 (Kadcyla®) Infusionslösungs -konzentrat	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2- gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	69.535,76 €	71,83 €	Nicht zutreffend	69.607,59 €
Zweckmäßige Ver	gleichstherapie				
Trastuzumab intravenös (Herceptin® i.v.) Infusionslösungs -konzentrat	*	35.286,66 €	760,62 €	Nicht zutreffend	36.047,28 €
Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) Injektionslösung	*	34.711,46 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	34.711,46 €
Trastuzumab intravenös (Trazimera®) <sup>1</sup> Infusionslösungs -konzentrat	*	28.922,58 €	760,62 €	Nicht zutreffend	29.683,20 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
---	---	---	---	---	--

<sup>\*</sup>Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2: i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

Quelle zur Berechnung: [14]

Die Jahrestherapiekosten setzten sich aus den Kosten je Arzneimittel, den Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen sowie den in 3.3.2 Verbräuchen zusammen.

# 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Mit der Zulassung von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) steht eine neue, zielgerichtete Therapieoption für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben), zur Verfügung.

Im Abschnitt 3.2.4 wird die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2019 mit 1.731 (701-2.972) Patienten angegeben. Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die Einfluss auf den zukünftigen Versorgungsanteil von T-DM1 nehmen können.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>: Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper aufgeführt.

#### Präoperative systemische Behandlung

Für die adjuvante Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfordert die Zulassung eine Trastuzumab-bedingte anti-HER2-gerichtete präoperative Therapie. Damit sind für die Anwendung von T-DM1 die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trastuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, sowie Schwangerschaft und Stillzeit zu berücksichtigen. Zudem ist Trastuzumab kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Ruhedyspnoe, die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigen. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Trastuzumab beziehen sich auf Patienten mit kardialer Dysfunktion (Myokardinfarkt, medizinisch behandlungsbedürftige Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese oder bestehende KHI (New York Heart Association [NYHA] II-IV), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) < 55 %, andere Kardiomyopathien, medizinisch behandlungsbedürftige kardiale Arrhythmie, klinisch signifikante Herzklappenerkrankung, schlecht kontrollierbare Hypertonie und hämodynamisch relevanter Perikarderguss). Diese wurden in Studien mit Trastuzumab nicht untersucht, sodass eine Behandlung mit Trastuzumab bei diesen Patienten nicht empfohlen werden kann. [3, 4]

Trastuzumab ist in der präoperativen Therapie nur in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Standardmäßige Chemotherapien als Kombinationspartner sind Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), FEC/FAC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid/5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid), EC/AC (Epirubicin, Cyclophosphamid/Anthrazyklin, Cyclophosphamid) und Carboplatin. Daher sind auch die Überempfindlichkeiten gegen diese Wirkstoffe oder einer der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel bei der adjuvanten Anwendung von T-DM1 zu berücksichtigen.

Zudem liegen für die genannten Chemotherapien spezifische Kontraindikationen vor, wie schwere Veränderungen des Blutbilds, schwere Funktionsstörungen von Leber oder Niere, schwere Knochenmarkdepressionen oder bei vorherigen oder bestehenden kardialen Erkrankungen. [15-20]

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die für T-DM1 in Frage kommende Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen gegen die in der Zulassung geforderte präoperative systemische Therapie einschließlich der anti-HER2-gerichteten Therapie eingeschränkt wird.

Wie auch schon im Rahmen des Epidemiologischen Modells diskutiert, stellt die Schätzung der Patientenzahl eine Überschätzung dar, da angenommen wird, dass alle Patienten, die für eine präoperative systemische Therapie in Frage kommen, eine solche auch erhalten.

Für T-DM1 liegen laut Fachinformation neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile keine weiteren Gegenanzeigen vor. [1]

Es besteht die Möglichkeit, dass es Patienten gibt, die eine adjuvante Therapie mit T-DM1 ablehnen. Ob oder in welchem Ausmaß dies der Fall ist, lässt sich jedoch nicht einschätzen.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit T-DM1 überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.5 angeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt für T-DM1 von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen und geringer ausfallen werden.

# 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

# Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service® des Fachinformationsverzeichnis Deutschland (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage des jeweiligen Herstellers zu finden ist. [1-4]

# Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von T-DM1 und der relevanten Vergleichstherapie Trastuzumab als unzureichend eingestuft. Aus diesem Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro kg verwendet. Zur Definition des Durchschnittgewichts wurde auf die Daten des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. [1-4, 8]

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2019). [11] Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § \$ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. [10] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 15. Mai 2015 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). [11] Die Kosten pro mg wurden für T-DM1 und Trastuzumab auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Alle weiteren Berechnungen wurden auf Basis dieser gerundeten Werte kalkuliert.

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit T-DM1 und Trastuzumab durchsucht. Anhand der Fachinformationen wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. [1-4]

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung 07/2019. [13]

#### Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Daher ergeben sich die Kosten je Arzneimittel aus der verbrauchten Anzahl an Packungen

# Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

#### Kontraindikationen

Die Kontraindikationen für Trastuzumab, dessen standardmäßige Chemotherapie-Kombinationspartner in der präoperativen Therapie und T-DM1 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. [1, 3, 4, 15-20]

#### Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- 1. Roche Registration GmbH. Kadcyla<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
- 2. AMGEN Europe B.V. KANJINTI® 150 mg/420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 3. Roche Registration GmbH. Herceptin<sup>®</sup> i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 4. Roche Registration GmbH. Herceptin® s.c.: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 5. Fricke, U., Günther, J., Zawinell, A., Zeidan, R., WIdO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. Stand: 05.2019. URL: <a href="https://www.wido.de/publikationen-">https://www.wido.de/publikationen-</a> produkte/arzneimittel-klassifikation/ [Zugriff: 07.07.2019]. 2019.
- 6. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A., WIdO. Anatomischtherapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 05.2019. URL: https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/ [Zugriff: 07.07.2019]. 2019.
- 7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L Antineoplastic and Immunomodulating Agents [online]. 13.12.2018. URL: https://www.whocc.no/atc ddd index/?code=L01XC&showdescription=yes [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.
- 8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus 2017 Fragen zur Gesundheit -Körpermaße der Bevölkerung [online]. 08.2018. URL: Stand: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/ [Zugriff: 30.08.2019]. 2018.

- 9. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL TUMOR PRESENT PATHOLOGICALLY IN THE BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY Protocol BO27938, Version 6. Stand: 13.10.2015. 2015.
- 10. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S.3214) geändert worden ist [online]. Stand: 22.03.2019. URL: <a href="http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\_5/SGB\_5.pdf">http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\_5/SGB\_5.pdf</a> [Zugriff: 22.04.2018]. 2019.
- 11. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Kadcyla (100 mg und 160 mg), Herceptin i.v. (150 mg), Kanjinti (420 mg), Herceptin s.c. (600 mg) [online]. Stand: 15.09.2019 [Zugriff: 20.09.2019]. 2019.
- 12. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 Aktualisierung August 2019. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 08.2019. URL: <a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\_4\_0/Version\_4.2/LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.2.pdf">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\_4\_0/Version\_4.2/LL\_Mammakarzinom\_Langversion\_4.2.pdf</a> [Zugriff: 04.10.2019]. 2019.
- 13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 04/2019 [online]. Stand: 14.11.2019. URL: <a href="http://www.kbv.de/html/online-ebm.php">http://www.kbv.de/html/online-ebm.php</a> [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
- 14. Roche. Berechnung der Jahrestherapiekosten 2019.
- 15. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2019. URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 16. Baxter Oncology GmbH. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2015.
- 17. Bendalis GmbH. BENDAEPI 2 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2014.

- 18. Bendalis GmbH. BENDA-5 FU 50 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2019.
- 19. Onkovis GmbH. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.
- 20. TEVA GmbH. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> [Zugriff: 30.08.2019]. 2016.

#### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Kadcyla<sup>®</sup> entnommen. Dabei wurden die für die Indikation EBC relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt. [1]

# Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Kadcyla soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt (d. h. darauf vorbereitet ist, allergische/anaphylaktische Infusionsreaktionen zu behandeln und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist).

# <u>Diagnostik</u>

Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3 + oder einem Verhältnis von ≥ 2,0 durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab Emtansin beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten eine Behandlung über insgesamt 14 Zyklen erhalten, es sei denn, es kommt zu einem Rezidiv oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität.

Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Die Patienten sollten während der Infusion und für mindestens 90 Minuten nach der ersten Infusion auf Fieber, Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden. Die Infusionsstelle sollte während der Infusion engmaschig in Bezug auf eine mögliche Infiltration in das subkutane Gewebe überwacht werden.

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von Trastuzumab Emtansin als 30-minütige Infusionen verabreicht werden. Die Patienten sollten während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der Infusion überwacht werden.

Die Infusionsrate von Trastuzumab Emtansin sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten infusionsbedingte Symptome auftreten. Trastuzumab Emtansin sollte bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen dauerhaft abgesetzt werden.

#### Dosisänderung

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin erforderlich sein, gemäß den Richtlinien, die im folgenden Text und in den Tabellen zur Verfügung stehen.

Ist eine Dosisreduktion erfolgt, sollte die Dosis von Trastuzumab Emtansin nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 3-22: Plan zur Dosisreduktion

Plan zur Dosisreduktion (Initialdosis ist 3,6 mg/kg)	Zu verabreichende Dosis
Erste Dosisreduktion	3 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	2,4 mg/kg
Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion	Behandlung absetzen

Tabelle 3-23: Richtlinien zur Dosisänderung

Dosisänderungen bei Patienten mit EBC			
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung	
Thrombozytopenie	Grad 2 – 3 am Tag der geplanten Behandlung (25.000 bis < 75.000/mm³)	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad ≤ 1 (≥ 75.000/mm³) erholt hat, dann mit der gleiche Dosis weiterbehandeln. Wenn ein Patient aufgrund von Thrombozytopenie zwei Verzögerungen benöti dann eine Dosisreduktion um eine Stufe in Erwägung ziehen.	
	Grad 4 zu jeglichem Zeitpunkt (< 25.000/mm3)	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis sich die Thrombozytenzahl wieder auf Grad ≤ 1 (≥ 75.000/mm³) erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren	
Erhöhte Alanintransaminase (ALT)	Grad $2-3$ (> 3,0 bis $\leq 20 \times$ ULN am Tag der geplanten Behandlung)	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis sich ALT wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.	

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

Dosisänderungen bei Patienten mit EBC			
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung	
	Grad 4 (> 20 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt)	Trastuzumab Emtansin absetzen.	
Erhöhte Aspartattransaminase (AST)	Grad 2 (> 3,0 bis $\leq$ 5 × ULN am Tag der geplanten Behandlung)	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis sich AST wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann mit der gleichen Dosis weiterbehandeln.	
	Grad 3 (> 5 bis $\leq$ 20 × ULN am Tag der geplanten Behandlung)	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis sich AST wieder auf Grad ≤ 1 erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.	
	Grad 4 (> 20 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt)	Trastuzumab Emtansin absetzen.	
Hyperbilirubinämie	TBILI $> 1,0$ bis $\le 2,0 \times$ ULN am Tag der geplanten Behandlung	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis sich Gesamtbilirubin wieder auf $\leq 1,0 \times ULN$ erholt hat, dann die Dosis um eine Stufe reduzieren.	
	TBILI > 2 × ULN zu jeglichem Zeitpunkt	Trastuzumab Emtansin absetzen.	
Arzneimittelinduzierte Leberschäden (DILI – Drug Induced Liver Injury)	Serumtransaminasen > 3 × ULN und gleichzeitig Gesamtbilirubin > 2 × ULN	Trastuzumab Emtansin dauerhaft absetzen, wenn keine andere, wahrscheinliche Ursache für die Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubin vorliegt, z. B. Lebermetastasen oder Begleitmedikation.	
Noduläre regenerative Hyperplasie (NRH)	Alle Grade	Trastuzumab Emtansin dauerhaft absetzen	
Periphere Neuropathie	Grad 3 – 4	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 2 eingetreten ist.	
Linksventrikuläre Dysfunktion	LVEF < 45 %	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen.  LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 45 % bestätigt wird, Trastuzumab Emtansin absetzen.	
	LVEF 45 % bis < 50 % und Verringerung liegt bei ≥ 10%- Punkten gegenüber dem Ausgangswert*	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen.  LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 50 % bleibt und sich nicht auf < 10%-Punkte gegenüber dem Ausgangswert erholt, Trastuzumab Emtansin absetzen.	
	LVEF 45 % bis < 50 % und Verringerung liegt bei < 10%- Punkten gegenüber dem Ausgangswert*	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortführen. LVEF Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen.	
	LVEF ≥ 50 %	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortführen.	

Dosisänderungen bei Patienten mit EBC			
Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsänderung	
Herzinsuffizienz	Symptomatische KHI, Grad 3 – 4 LVSD oder Grad 3 – 4 Herzinsuffizienz, oder Grad 2 Herzinsuffizienz, begleitet von LVEF < 45 %	Trastuzumab Emtansin absetzen.	
Pulmonale Toxizität	Interstitielle Lungenerkrankung (ILD – Interstitial Lung Disease) oder Pneumonitis	Trastuzumab Emtansin dauerhaft absetzen.	
Strahlenpneumonitis	Grad 2	Trastuzumab Emtansin absetzen, wenn keine Heilung durch Standardbehandlung.	
	Grad 3 – 4	Trastuzumab Emtansin absetzen.	

ALT = Alanintransaminase (= Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT); AST = Aspartattransaminase (= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT); DILI = Arzneimittelinduzierte Leberschäden;

EBC = Brustkrebs im Frühstadium; KHI = kongestive Herzinsuffizienz; ILD = Interstitial Lung Disease;

LVEF = linksventrikuläre Auswurfsfraktion; LVSD = linksventrikuläre systolische Dysfunktion;

NRH = Noduläre regenerative Hyperplasie; TBILI = Gesamtbilirubin; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin;

ULN = obere Grenze des Normalwertes

\* Vor Behandlungsbeginn mit Trastuzumab Emtansin.

# Periphere Neuropathie

Trastuzumab Emtansin soll bei Patienten mit peripherer Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad  $\leq 2$  erreicht ist. Bei der Wiederbehandlung kann eine Reduktion der Dosis gemäß Plan zur Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

#### Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung ist bei Patienten  $\geq 65$  Jahren erforderlich. Die Daten zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahren sind unzureichend, da in dieser Subgruppe nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen. Aus einer populationspharmakokinetischen Analyse geht hervor, dass das Alter keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin hat.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann nicht bestimmt werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen. Daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung engmaschig überwacht werden.

# Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Trastuzumab Emtansin nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung soll aufgrund der bekannten Hepatotoxizität von Trastuzumab Emtansin mit Vorsicht erfolgen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht, da es im Anwendungsgebiet Brustkrebs keine relevante Verwendung bei Kindern und Jugendlichen gibt.

# Verspätete oder versäumte Dosen

Wird eine vorgesehene Dosis versäumt, sollte diese sobald wie möglich verabreicht werden, ohne bis zum nächsten geplanten Zyklus zu warten. Der Anwendungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 3 Wochen eingehalten wird. Die nächste Dosis sollte in Übereinstimmung mit den oben angegebenen Dosierungsempfehlungen verabreicht werden.

#### Art der Anwendung

Kadcyla ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Trastuzumab Emtansin muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

# Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. (Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20).

# Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

#### Thrombozytopenie

Thrombozytopenie oder verringerte Thrombozytenzahl wurde unter Trastuzumab Emtansin häufig beobachtet und war die häufigste Nebenwirkung, die zu Absetzen der Behandlung, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führte. In klinischen Studien waren Häufigkeit und Schweregrad von Thrombozytopenien bei asiatischen Patienten höher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl vor jeder Anwendung von Trastuzumab Emtansin zu kontrollieren. Patienten mit Thrombozytopenie ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) und Patienten, die mit Antikoagulanzien behandelt werden (z. B. Warfarin, Heparin, niedermolekulare Heparine), sollten während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit Thrombozytenzahlen  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  vor Beginn der Behandlung wurde Trastuzumab Emtansin nicht untersucht. Bei einer Thrombozytopenie von Grad 3 oder höher ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) sollte Trastuzumab Emtansin nicht verabreicht werden, bis die Thrombozytenzahl wieder auf Grad 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) erholt hat.

## Blutungen

Fälle von Blutungsereignissen, einschließlich Blutungen des Zentralnervensystems sowie der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts, wurden unter Behandlung mit Trastuzumab Emtansin berichtet. Einige dieser Blutungsereignisse verliefen tödlich. In einigen der beobachteten Fälle hatten die Patienten eine Thrombozytopenie oder erhielten gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmern; in anderen Fällen lagen keine bekannten zusätzlichen Risikofaktoren vor. Die Anwendung der genannten Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen; bei medizinisch erforderlicher gleichzeitiger Anwendung, sollte eine zusätzliche Überwachung in Betracht gezogen werden.

## Hepatotoxizität

Hepatotoxizität, vorwiegend in Form asymptomatischer Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte (Transaminitis Grad 1-4), wurde in klinischen Studien während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beobachtet. Die Transaminasenerhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehender Natur, mit maximalen Erhöhungen an Tag 8 nach der Verabreichung und nachfolgender Erholung auf Grad 1 oder weniger vor dem nächsten Zyklus. Eine kumulative Wirkung auf Transaminasen wurde ebenfalls beobachtet (der Anteil an Patienten mit Grad 1-2 Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase)-Abweichungen steigt bei aufeinander-folgenden Zyklen an).

Bei den meisten Patienten mit erhöhten Transaminasen verbesserten sich die Werte innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin auf Grad 1 oder auf normale Werte.

Bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten wurden schwerwiegende hepatobiliäre Erkrankungen, inklusive nodulärer regenerativer Hyperplasie (Nodular Regenerative Hyperplasia; NRH) der Leber, von denen einige aufgrund arzneimittelinduzierten

Leberschadens tödlich verliefen, beobachtet. Die beobachteten Fälle könnten mit Begleiterkrankungen und/oder Wirkungen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel mit hepatotoxischem Potenzial beeinflusst worden sein.

Vor Einleitung einer Behandlung und vor jeder Dosis sollte die Leberfunktion überprüft werden. Patienten mit erhöhten ALT-Ausgangswerten (z. B. aufgrund von Lebermetastasen) können für Leberschäden prädisponiert sein und ein höheres Risiko für hepatische Ereignisse der Grade 3 - 5 oder erhöhte Werte bei Leberfunktionstests haben. Dosisreduktionen oder eine Unterbrechung aufgrund von erhöhten Serumtransaminasen und erhöhtem Gesamtbilirubin sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben.

Fälle nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH) der Leber wurden in Leberbiopsien von Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden, festgestellt. NRH ist eine seltene Lebererkrankung, charakterisiert durch eine ausgedehnte gutartige Transformation des Leberparenchyms zu kleinen regenerativen Knötchen. NRH kann zu einem nicht-zirrhotischen Pfortaderhochdruck führen. Die Diagnose einer NRH lässt sich nur histopathologisch bestätigen. Bei allen Patienten mit klinischen Symptomen eines Pfortaderhochdrucks und/oder zirrhoseähnlichen Erscheinungen, die bei einer Computertomographie (CT) der Leber sichtbar werden, aber mit normalen Transaminasenwerten und ohne weitere Manifestationen einer Zirrhose, sollte an eine NRH gedacht werden. Wird eine NRH diagnostiziert, muss die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin dauerhaft abgesetzt werden.

Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten mit Serumtransaminasen  $> 2,5 \times ULN$  (obere Grenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal, ULN)) oder Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times ULN$  vor Behandlungsbeginn nicht untersucht. Bei Patienten mit Serumtransaminasen  $> 3 \times ULN$  und gleichzeitigen Gesamtbilirubinwerten  $> 2 \times ULN$  sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Die Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung soll mit Vorsicht erfolgen.

#### Neurotoxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde über periphere Neuropathie berichtet, die hauptsächlich von Grad 1 und vorwiegend sensorisch war. EBC-Patienten mit peripherer Neuropathie von  $\geq$  Grad 2 zu Studienbeginn wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin sollte bei Patienten mit einer peripheren Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis die Symptome abklingen oder sich auf  $\leq$  Grad 2 verbessern. Die Patienten sollten kontinuierlich klinisch auf Anzeichen/Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

#### Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion. Da bei mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patienten eine LVEF < 40 % beobachtet wurde, besteht das potenzielle Risiko für eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI). Allgemeine Risikofaktoren für

kardiale Ereignisse und solche, die in adjuvanten Brustkrebs-Studien mit Trastuzumab-Behandlung identifiziert wurden, sind fortgeschrittenes Alter (> 50 Jahre), niedrige LVEF-Ausgangswerte (< 55 %), niedrige LVEF-Werte vor oder nach der Anwendung von Paclitaxel in der adjuvanten Phase, vorherige oder gleichzeitige Anwendung von antihypertensiven Arzneimitteln, vorherige Behandlung mit einem Anthrazyklin und ein hoher BMI (> 25 kg/m²).

Die Herzfunktion sollte mit Standarduntersuchungen (Ultraschalluntersuchung des Herzens oder Multikanal-Myokardszintigraphie [Multiple Gated Scan; MUGA-Scan) vor Beginn einer Behandlung, sowie in regelmäßigen Abständen (z. B. alle 3 Monate) während der Behandlung, kontrolliert werden. In klinischen Studien hatten die eingeschlossenen Patienten vor Therapiebeginn eine LVEF von ≥50 %. Patienten mit einer Anamnese von KHI, schwerwiegender, behandlungsbedürftiger kardialer Arrhythmie, Anamnese von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung oder mit vorliegender Ruhedyspnoe wegen fortgeschrittener Malignität, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion soll die Verabreichung von Trastuzumab Emtansin verschoben oder die Behandlung soweit notwendig abgesetzt werden.

#### Pulmonale Toxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde über Fälle interstitieller Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease; ILD) einschließlich Pneumonitis berichtet, die in einigen Fällen zu einem akuten respiratorischen Distress-Syndrom oder zum Tod führten. Die Zeichen und Symptome beinhalten Dyspnoe, Husten, Fatigue und Lungeninfiltrate.

Es wird empfohlen, Trastuzumab Emtansin bei Patienten, bei denen die Diagnose ILD oder Pneumonitis gestellt wird, dauerhaft abzusetzen außer bei Strahlenpneumonitis im adjuvanten Setting, bei welchem Trastuzumab Emtansin bei  $\geq$  Grad 3 oder bei Grad 2 und einem Nichtansprechen auf die Standardbehandlung dauerhaft abzusetzen ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung, Begleiterkrankungen oder einer gleichzeitigen Strahlentherapie können ein erhöhtes Risiko für pulmonale Ereignisse haben.

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten, bei denen Trastuzumab wegen infusionsbedingter Reaktionen (Infusion-Related Reactions; IRR) dauerhaft abgebrochen wurde, nicht untersucht. Eine Behandlung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Patienten sollten insbesondere während der ersten Infusion engmaschig auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden.

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (aufgrund von Zytokin-Freisetzung) berichtet, die durch eines oder mehrere der nachfolgenden Symptome charakterisiert sind: Hitzewallung, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen

(pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus und Tachykardie. Im Allgemeinen waren diese Symptome nicht schwer. Bei den meisten Patienten klangen diese Reaktionen innerhalb von ein paar Stunden bis zu einem Tag nach Beendigung der Infusion ab. Bei Patienten mit einer schweren IRR sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Anzeichen und Symptome abklingen. Überlegungen in Bezug auf eine erneute Behandlung, sollten auf der Basis der klinischen Bewertung des Schweregrades der Reaktion erfolgen. Bei Auftreten einer lebensbedrohlichen infusionsbedingten Reaktion muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

## Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten, die Trastuzumab aufgrund einer Überempfindlichkeit dauerhaft abgesetzt haben, nicht untersucht. Eine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Patienten sollten engmaschig auf das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen/ allergischen Reaktionen überwacht werden, die dieselben klinischen Merkmale aufweisen können, wie eine IRR. In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurden schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Arzneimittel zur Behandlung derartiger Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen. Bei Auftreten einer tatsächlichen Überempfindlichkeitsreaktion (bei der die Schwere der Reaktion mit nachfolgenden Infusionen zunimmt), muss die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin dauerhaft abgesetzt werden.

#### Natriumgehalt in den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Invitro-Metabolismusstudien in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, hauptsächlich über CYP3A4 und in geringem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit Trastuzumab Emtansin sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden. Ziehen Sie ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit minimalem Potenzial einer CYP3A4-Hemmung in Erwägung. Wenn eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer unvermeidbar ist, sollten Sie eine Verzögerung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin in Betracht ziehen, bis die starken CYP3A4-Hemmer aus dem Blutkreislauf eliminiert sind (ungefähr 3 Eliminations-Halbwertszeiten der Inhibitoren). Wenn ein starker CYP3A4-Hemmer gleichzeitig verabreicht wird und eine Behandlung mit Trastuzumab

Emtansin nicht auf später verschoben werden kann, sollten die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

#### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen.

# Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansine wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulihemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist.

Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.

# Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trastuzumab Emtansin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der Einfluss berichteter Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und verschwommenes Sehen, auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist nicht bekannt. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen (Hitzegefühl, Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus oder Tachykardie) sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

# Überdosierung

Es ist kein Antidot bei einer Überdosierung mit Trastuzumab Emtansin bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Über Fälle von Überdosierung bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde berichtet. Die meisten Fälle gingen mit einer Thrombozytopenie einher und es kam zu einem Todesfall. Bei diesem Todesfall hatte der Patient fälschlicherweise Trastuzumab Emtansin in einer Dosierung von 6 mg/kg erhalten und starb etwa 3 Wochen nach der Überdosis; ein kausaler Zusammenhang mit Trastuzumab Emtansin ist nicht erwiesen.

# <u>Inkompatibilitäten</u>

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

Glucose-Lösung (5 %) darf nicht zur Zubereitung oder Verdünnung verwendet werden, da dies eine Aggregation des Proteins hervorruft.

#### Dauer der Haltbarkeit

*Ungeöffnete Durchstechflasche*:

3 Jahre.

#### Zubereitete Lösung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der zubereiteten Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, können die Durchstechflaschen mit zubereiteter Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden, sofern die Zubereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde. Nach diesem Zeitraum muss die Lösung verworfen werden.

## Verdünnte Lösung:

Die mit Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zubereitete, in Infusionsbeuteln verdünnte Lösung von Kadcyla ist bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C stabil, sofern sie unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet wurde. Bei Aufbewahrung nach Verdünnung mit 0,9% iger Natriumchloridlösung können Partikel beobachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

# Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik. Verwenden Sie geeignete Verfahren zur Zubereitung von Chemotherapeutika.

Die zubereitete Lösung von Kadcyla sollte in Polyvinylchlorid- (PVC) oder latexfreien PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeuteln verdünnt werden.

Die Anwendung eines 0,20- oder 0,22 -Mikron-In-line-Filters aus Polyethersulfon (PES) ist für die Infusion erforderlich, wenn das Infusionslösungskonzentrat mit 0,9 % iger Natriumchloridlösung verdünnt wird.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

#### Anweisungen zur Zubereitung

100-mg-Durchstechflasche Trastuzumab Emtansin: Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche.

160-mg-Durchstechflasche Trastuzumab Emtansin: Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze langsam 8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche.

Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.

Die zubereitete Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die zubereitete Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln und klar bis leicht opaleszent sein. Die Farbe der zubereiteten Lösung soll farblos bis hellbraun sein. Nicht

verwenden, wenn die zubereitete Lösung sichtbare Partikel enthält oder eine Trübung oder Verfärbung aufweist.

Anweisungen zur Verdünnung

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen der zubereiteten Lösung auf der Basis einer Dosis von 3,6 mg Trastuzumab Emtansin/kg Körpergewicht:

**Volumen** (ml) = Zu verabreichende Gesamtdosis (**Körpergewicht** [kg] x **Dosis** [mg/kg]) /20 (mg/ml, Konzentration der zubereiteten Lösung)

Ziehen Sie die richtige Menge der Lösung aus der Durchstechflasche auf und geben Sie diese in einen Infusionsbeutel mit 250 ml Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %). Glukoselösung (5 %) darf nicht verwendet werden. Natriumchloridinfusionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) kann ohne einen 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) verwendet werden. Wenn Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet wird, muss ein 0,20- oder 0,22-Mikron-In-line-Filter verwendet werden. Nach Zubereitung der Infusionslösung sollte diese sofort verabreicht werden. Die Infusionslösung während der Aufbewahrung nicht einfrieren oder schütteln. *Beseitigung* 

Das zubereitete Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Verwerfen Sie nicht verwendetes Arzneimittel.

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

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

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

#### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben:

Kadcyla soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal als intravenöse Infusion verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt (d. h. darauf vorbereitet ist,

allergische/anaphylaktische Infusionsreaktionen zu behandeln und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4)). Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden, müssen einen HER2- positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3 + oder einem Verhältnis von ≥ 2,0 durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik[IVD]-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden. Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

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

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

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

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

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang 2D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) zu Trastuzumab Emtansin übernommen. [2]

# Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan; RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report; PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

# Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien sowie einen Kommunikationsplan mit der jeweiligen national zuständigen Behörde in jedem Mitgliedsstaat genehmigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss gleichzeitig mit dem Inverkehrbringen von Kadcyla sicherstellen, dass alle Ärzte, die Kadcyla und/oder Herceptin verschreiben, abgeben oder verabreichen dürfen, die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal (Health Care Professionals; HCP) erhalten. Dieses Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal muss die folgenden Dokumente beinhalten:

- Kadcyla Fachinformation
- Information für das medizinische Fachpersonal

Die Broschüre für das medizinische Fachpersonal muss folgende Kerninformationen enthalten:

- Bei Kadcyla und Herceptin handelt es sich um zwei sehr unterschiedliche Produkte mit verschiedenen Wirkstoffen, die niemals gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Kadcyla ist KEIN Generikum von Herceptin und besitzt andere Eigenschaften, Indikationen und Dosierungen.
- 2. Kadcyla ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und enthält den humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab und das Mikrotubuli-hemmende Maytansin-Derivat DM1.
- 3. Kadcyla darf nicht durch Herceptin ersetzt oder mit Herceptin kombiniert werden.
- 4. Kadcyla darf nicht in Kombination mit Chemotherapie verabreicht werden.
- 5. Kadcyla darf nicht in höheren Dosen als 3,6 mg/kg einmal alle 3 Wochen verabreicht werden.
- 6. Für den Fall, dass eine elektronische Verschreibung erfolgt, ist es wichtig zu überprüfen, dass das verschriebene Arzneimittel Trastuzumab Emtansin und nicht Trastuzumab ist.
- 7. Bei der Verschreibung, der Zubereitung der Infusionslösung und der Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten müssen immer beide Namen, die Phantasiebezeichnung

Kadcyla und der vollständige internationale Freiname (International Nonproprietary Name; INN) (T-DM1) verwendet und bestätigt werden. Es muss überprüft werden, dass der INN Trastuzumab Emtansin ist.

- 8. Um Behandlungsfehler zu vermeiden ist es essentiell, die Fachinformation und den Umkarton sowie die Etiketten auf den Durchstechflaschen zu überprüfen, um sich zu vergewissern, dass es sich bei dem zubereiteten und verabreichten Arzneimittel um Kadcyla und nicht um Herceptin handelt.
- 9. Beschreibung der Hauptunterschiede zwischen Kadcyla und Herceptin in Bezug auf Indikation, Dosierung, Anwendung und Verpackung

# Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finale Auswertung des Gesamtüberlebens (OS – overall survival) aus der randomisierten, offenen Phase3-Studie KATHERINE (BO27938) einreichen.	30. Juni 2024

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

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

# 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [3]

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten	
Wichtige identifizie	Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung/ Akutes Atemnotyndrom (ILD/ARDS)	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Es wird empfohlen die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin bei Patienten, bei denen eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abzusetzen, außer bei Strahlenpneumonitis im adjuvanten Setting, bei welchem Trastuzumab Emtansin bei ≥ Grad 3 oder bei Grad 2 und einem Nichtansprechen auf die Standardbehandlung dauerhaft abzusetzen ist. Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine	
Hepatotoxizität	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Guided Questionnaires	
	Packungsbeilage:	Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten:	

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?	Keine
	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:  Die Leberfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und jeder Dosis überprüft werden. Die Behandlung sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten mit Serumtransaminasen > 3x ULN und gleichzeitigen Gesamtbilirubinwerten > 2x ULN. Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation  Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Noduläre regenerative Hyperplasie (NRH)	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion:
	Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit	Guided Questionnaires  Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
	Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:  Die Diagnose einer NRH lässt sich nur histopathologisch bestätigen. Wird eine NRH diagnostiziert, muss die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin dauerhaft abgesetzt werden. Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.	

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Infusionsbedingte Reaktionen	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Die Infusionsrate sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient infusionsbedingte Reaktionen entwickelt (vgl. Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der EU SmPC). Trastuzumab Emtansin muss bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen abgesetzt werden.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
Überempfindlich- keit	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Die Infusionsrate sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient infusionsbedingte Reaktionen entwickelt (vgl. Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der EU SmPC). Trastuzumab Emtansin muss bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen abgesetzt werden.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
Linksventrikuläre Dysfunktion	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Standarduntersuchungen der Herzfunktion sollten vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden. Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Sammlung und separate Analyse von kardiologischen Sicherheitsdaten in den folgenden Studien: MO28231 (KAMILLA) BO27938 (KATHERINE) BO28407 (KAITLIN)

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Thrombozytopenie	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Es wird empfohlen die Thrombozytenzahl vor jeder Dosis von Trastuzumab Emtansin zu kontrollieren (vgl. Abschnitt 4.4 der EU SmPC).  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
Periphere Neuropathie	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
	Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:  Patienten sollten fortlaufend für Anzeichen/Symptome von Neurotoxizität monitoriert werden Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation  Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Wichtige potentielle	e Risiken	
Fötale Schädigung	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der Behandlung eine effiziente Kontrazeption durchführen.	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Global Enhanced Pharmacovigilance (PV) pregnancy program Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation	
	<b>Rechtsstatus:</b> Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Medikationsfehler	Routinemäßige Risikokommunikation:	Routinemäßige
	Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu
	Packungsbeilage:	ngen und
	Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten?	<b>Signaldetektion:</b> Keine
	Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden?	Zusätzliche
	Abschnitt 5 Wie ist Kadcyla aufzubewahren?	Pharmakovigilanz- aktivitäten:
	Abschnitt 6 Inhalt der Packung und weitere Informationen	Keine
	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:	
	Um Medikationsfehlern vorzubeugen ist es wichtig das Vial- Label zu überprüfen, um sicherzustellen, dass das zubereitete Arzneimittel Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) und nicht Herceptin (Trastuzumab) ist.	
	Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation	
	<b>Rechtsstatus:</b> Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Fehlende Informati	ionen	
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktions- störung	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und
	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Signaldetektion: Keine

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Die Leberfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und jeder Dosis überprüft werden. Die Behandlung sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten mit Serumtransaminasen > 3x ULN und gleichzeitigen Gesamtbilirubinwerten > 2x ULN. Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Anwendung bei Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) <50%	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten:
	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:  Standarduntersuchungen der Herzfunktion sollte vor Beginng und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden. Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion soll die Verabreichung verschoben oder die Behandlung bei Bedarf abgesetzt werden (vgl. Abschnitt 4.2).	Keine

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Dies wird adäquat im Abschnitt 4.4 der europäischen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EU SmPC) umgesetzt.  Basierend auf einer Beobachtungsstudie machen mBC (metastasierter Brustkrebs)-Patienten mit einer LVEF von 40-49% zu Studienbeginn weniger als 2% der mit Kadcyla behandelten Patienten aus. Ereignisse mit einem LVEF-Rückgang von > 10% gegenüber dem Ausgangswert und/oder chronischer Herzinsuffizienz (CHF) wurden bei diesen Patienten beobachtet. Die Herzfunktion sollte bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation  Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Anwendung bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre)	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion:
	Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten? Abschnitt 3 Wie ist Kadcyla anzuwenden? Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit	Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Sammlung und separate Analyse von Sicherheitsdaten bei älteren Patienten in den
	Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Keine Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation	folgenden Studien: MO28231 (KAMILLA) BO27938 (KATHERINE) BO28407 (KAITLIN)
	Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
Anwendung bei Schwangeren	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der Behandlung eine effiziente Kontrazeption durchführen. Insofern eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Global Enhanced Pharmacovigilance (PV) pregnancy program Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine
Anwendung bei Stillenden	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit  Packungsbeilage: Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Kadcyla beachten?  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Frauen sollten das Stillen vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beenden. Frauen können das Stillen 7 Monate nach Beendigung der Behandlung beginnen.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: Keine

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz- aktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Klinische Bedeutung von anti-therapeutischen Antikörpern	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Keine  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: BO27938 (KATHERINE) BO28407 (KAITLIN)
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	
Benutzung von nicht-validierten HER2 Testung	Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung  Packungsbeilage: Abschnitt 1 Was ist Kadcyla und wofür wird es angewendet?	Routinemäßige Pharmakovigilanz- aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldu ngen und Signaldetektion: Keine
	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren:  Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, ermittelt mit einem in-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.  Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der	Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: MO28231 (KAMILLA)
	Produktinformation Rechtsstatus: Trastuzumab Emtansin unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: keine	

Diese zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung gibt es für das folgende Risiko:

#### Medikationsfehler

#### Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Ziel und Begründung

Das medizinische Fachpersonal muss das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern durch Verwechslung von Kadcyla (T-DM1) und Herceptin® (Trastuzumab) kennen und sich der Unterschiede in der Verpackung, Zubereitung und Verabreichung dieser beiden Produkte bewusst sein.

Diese Schulungsunterlagen für das medizinische Fachpersonal sollen Folgendes umfassen:

- eine Broschüre, die die Unterschiede zwischen Kadcyla und Herceptin beschreibt und die auf die Unterschiede in der Verpackung, Zubereitung und Verabreichung eingeht, damit das medizinische Fachpersonal Medikationsfehler durch eine Verwechslung von Kadcyla und Herceptin vermeiden kann, sowie
- die Fachinformation.

T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

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

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

# 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Trastuzumab Emtansin ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

# 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der EPAR-PI (European Public Assessment Report – Product Information) und Risk Management Plan Version 11.1, sowie Fachinformation zu Kadcyla<sup>®</sup> in der aktuellen Version dargestellt. [1-3]

#### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- 1. Roche Registration GmbH. Kadcyla<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
- 2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Kadcyla® [online]. Stand: 18.12.2019. URL: <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146788/anx\_146788\_de.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146788/anx\_146788\_de.pdf</a> [Zugriff: 09.01.2019]. 2019.
- 3. F. Hoffmann-La Roche. Trastuzumab Emtansin EU RMP Version 11.1. 2019.

# 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-34 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

In Tabelle 3-25 sind zusätzliche ärztliche Leistungen gelistet, die bei einer Behandlung mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 zwingend erforderlich sind. Zusätzliche Leistungen, die schon durch eine Behandlung mit Trastuzumab notwendig werden und nicht durch das aktive zytotoxische Konjugat, Lysin-gebundenes Emtansin, ausgelöst werden, sind nicht aufgeführt. Alle zusätzlich erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits im aktuellen EBM-Katalog enthalten.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind (Quelle [1])

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Beobachtung und Betreuung (Dauer von mehr als 2 Stunden)*	Patienten sollten insbesondere während der ersten Infusion engmaschig auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden. (Seite 4, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)  Die Patienten sollten engmaschig auf das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen/allergischen Reaktionen überwacht werden, die dieselben klinischen Merkmale aufweisen können, wie eine IRR. (Seite 5, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
2	Thrombozytenzählung	Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl vor jeder Anwendung von T-DM1 zu kontrollieren. (Seite 4, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
3	Überwachung Leberfunktion:      GOT     GPT     Bilirubin gesamt     Alkalische Phosphatase	Vor Einleitung einer Behandlung und vor jeder Dosis sollte die Leberfunktion überprüft werden. (Seite 4, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja

 $GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; \ GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; \ IRR = Infusions bedingte \ Reaktionen; \ T-DM1 = Trastuzumab \ Emtansin;$ 

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand 12/2019. [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2019/04 verwendet. [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

#### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- 1. Roche Registration GmbH. Kadcyla<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
- 2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 04/2019 [online]. Stand: 14.11.2019. URL: <a href="http://www.kbv.de/html/online-ebm.php">http://www.kbv.de/html/online-ebm.php</a> [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.