

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 25.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT; Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
Cap	Capecitabin
DAS	Diarrhea Assessment Scale (patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala)
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	ImmunoHistoChemistry
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Bewertungsgremium)
ISH	In-situ Hybridisierung
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
Lap	Lapatinib
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
PEI	Paul Ehrlich Institut
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PJ	Patientenjahr(e)
PRO	Patient reported outcome (patientenberichtetes Ergebnis)
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
TOI	Trial Outcome Index
TOI-PFB	Trial Outcome Index—Physical / Functional / Breast
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Prof. Dr. Jörg Ruof
Position:	Head Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-3166
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab Emtansin
Handelsname:	Kadcyla
ATC-Code:	L01XC14*
*Die Vergabe eines neuen ATC Codes wurde beantragt.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der gegen HER2-gerichtete, humanisierte, monoklonale Antikörper Trastuzumab Roche und das potente zytotoxische DM1 über einen stabilen Linker zu einem Gesamtmolekül verbunden sind.

Mittels Antikörperkomponente bindet T-DM1 selektiv am HER2-Rezeptor und entfaltet die von Trastuzumab Roche bekannte Antitumorwirkung beim Mammakarzinom durch Markierung der HER2-positiven Zelle für Angriff und Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem sowie durch Hemmung intrazellulärer, für Proliferation und Überleben von Tumorzellen verantwortlicher Signalwege. Nach Bindung am HER2-Rezeptor gelangt der HER2-Rezeptor / T-DM1-Komplex mittels Endozytose in die Tumorzelle und unterliegt dort dem proteolytischen Abbau in den Lysosomen. Dadurch wird der aktive zytotoxische Metabolit, Lysin-gebundenes Emtansin, bestehend aus Lysin, dem Thioether-Linker und dem Zytotoxin DM1, freigesetzt. So wird eine selektive zytotoxische Wirkung in der HER2-positiven Zelle entfaltet und eine systemische Belastung der Patienten durch das potente Zytotoxin DM1 weitestgehend ausgeschlossen.

Zudem wirkt T-DM1 bei HER2-positiven Zellen, die aufgrund bestimmter molekularer Veränderungen eine Insensitivität gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Anti-HER2-Wirkstoffen Trastuzumab Roche und Lapatinib zeigen und schließt somit eine wichtige Lücke der bisher verfügbaren Anti-HER2-Therapien.

Die Kombination zweier eigenständiger Therapieprinzipien resultiert damit in einer völlig neuen, zielgerichteten Strategie zur effektiveren und verträglicheren Behandlung HER2-positiver Mammakarzinome.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder <ul style="list-style-type: none"> · eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder · ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ 	15. 11. 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT; Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Roche Position		
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die zuvor, einzeln oder in Kombination Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin
G-BA Position aus Beratungsgespräch		
A	Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Strahlentherapie
A	Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin
A	Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)
A	Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen	Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. In den Modulen 3 und 4 werden Roche-Position und G-BA-Position unterschieden und gesondert dargestellt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

HER2-positive Brustkrebspatienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) sind aus Roche Sicht eine klinisch einheitlich zu betrachtende Population. Die Aufteilung des G-BA in unterschiedlich zu behandelnde Teilpopulationen widerspricht dem Stand der medizinischen Erkenntnis.

Nationale und internationale Leitlinien definieren den HER2-Status als primäre Determinante für die Therapie von HER2-positivem Brustkrebs. Der Nutzen einer Anti-HER2-Therapie wurde auf höchstem Evidenzniveau bestätigt. Nach Progression unter Trastuzumab wird eine weitere Anti-HER2-Therapie empfohlen. Dies gilt unabhängig von einer Anthrazyklinvortherapie.

Eine Evidenz, dass eine nicht-zielgerichtete Therapie eine mindestens äquivalente Wirksamkeit vs der Anti-HER2-basierten Therapie im Anwendungsgebiet zeigt, fehlt. Diese Evidenzlücke wurde auch durch das PEI in einem Beratungsgespräch bestätigt.

Nicht-HER2-gerichtete Therapien können somit nicht als adäquate ZVT im Anwendungsgebiet herangezogen werden. Aus den zugelassenen zielgerichteten Therapien ist in der palliativen Situation nach Vorbehandlung mit Trastuzumab die Kombination Lapatinib + Capecitabin als ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet von T-DM1 heranzuziehen.

Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der Studienpopulation der EMILIA-Studie liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung der Gesamtpopulation.

Aus diesem Grund wird im Dossier der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht (Roche-Position); die G-BA-Position wird aus Vollständigkeitsgründen gesondert dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation:

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 32 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten signifikant reduziert (HR = 0,68; 95 % KI [0,55; 0,85]; $p = 0,0006$). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 5,8 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab eine HR von 0,65 (95 % KI [0,55; 0,77]; $p < 0,0001$), entsprechend einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 6,4 Monaten im Lap+Cap Arm auf 9,6 Monate im T-DM1 Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 30,8 % unter Lap+Cap auf 43,6 % unter T-DM1 gesteigert werden ($p = 0,0002$).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 92,8 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,1 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 27,64 %, $p < 0,0001$) und klinisch relevant weniger Patienten eine moderate (0 % vs. 6 %) und schwerwiegende Diarrhö (0,4 % vs. 3,7 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis zur Symptomprogression war unter T-DM1 mit 7,1 Monaten patientenrelevant länger als unter Lap+Cap (4,6 Monate) (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,95]; $p = 0,0121$) und es erreichten mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,12; 95 % KI [0,99; 1,27]; $p = 0,0782$).

Sicherheit

- **Unerwünschte Ereignisse:** 96,7 % (n = 474) der Patienten unter T-DM1 vs. 98 % (n = 478) unter Lap+Cap (RR = 0,99; 95 % KI [0,97; 1,01] p = 0,2373).
- **SUE:** 17,6 % (n = 86) der Patienten unter T-DM1 vs. 19,5 % (n = 95) unter Lap+Cap (RR = 0,90; 95 % KI [0,69; 1,17] p = 0,4407).
- **Behandlungsabbruch wegen UE:** 7,1 % (n = 35) der Patienten unter T-DM1 vs. 12,3% (n = 60) unter Lap+Cap (RR = 0,58; 95 % KI [0,39; 0,87] p = 0,0074).
- **UE \geq Grad 3:** 44,5 % (n = 218) der Patienten unter T-DM1 vs. 59,6 % (n = 291) unter Lap+Cap (RR = 0,75; 95 % KI [0,66; 0,84] p < 0,0001).
- **UE Grad 3:** 37,3 % (n = 183) der Patienten unter T-DM1 vs. 53,1 % (n = 259) unter Lap+Cap (RR = 0,70; 95 % KI [0,61; 0,81] p < 0,0001).
- **UE Grad 4:** 6,5 % (n = 32) der Patienten unter T-DM1 vs. 5,5 % (n = 27) unter Lap+Cap (RR = 1,18; 95 % KI [0,72; 1,94] p = 0,5128).
- **UE Grad 5:** 0,6 % (n = 3) der Patienten unter T-DM1 vs. 1,0 % (n = 5) unter Lap+Cap (RR = 0,60; 95 % KI [0,14; 2,49] p = 0,4791).

Folgende ausgewählte UE traten unter T-DM1 signifikant häufiger als unter Lap+Cap auf, waren aber meist im Schweregrad leicht bis moderat: Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen und Fatigue. Signifikant seltener vs. Lap+Cap traten Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf.

Der patientenrelevante Vorteil der T-DM1-Therapie zeigt sich auch darin, dass im T-DM1 Arm (5,5 %) die Therapie seltener auf Wunsch des Patienten abgebrochen wurde als im Lap+Cap Arm (9,7 %).

Neben einer Steigerung der Effektivität wurde T-DM1 entwickelt, um die schweren und Therapie limitierenden UEs der systemischen Chemotherapie zu reduzieren. So zeigte sich besonders bei den patientenrelevanten UE Grad 3, UE \geq Grad 3 sowie UE-bedingten Behandlungsabbrüchen ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Bei den Endpunkten UE, SUE, UE Grad 4 und 5 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Roche Position		
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Nachweise für Zusatznutzen basieren auf der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie BO21977 (EMILIA) mit 991 Patienten. Die Studie erfüllt alle Anforderungen, um bereits mit einer Studie die Ergebnissicherheit „Beleg“ zu erreichen. Daher sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheitskategorie „Beleg“ für einen Zusatznutzen erfüllt.

Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens bildet, neben der Vermeidung von Nebenwirkungen und dem Erhalt der Lebensqualität, das wichtigste Therapieziel in der palliativen Therapie. Unter Trastuzumab Emtansin (T-DM1) wurde das Sterberisiko vs. Lap+Cap um 32 % (HR = 0,68; 95 % KI [0,55; 0,85]; p = 0,0006) reduziert. Das mediane Gesamtüberleben wird durch T-DM1 vs. Lap+Cap um 5,8 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Das mit T-DM1 erreichte Gesamtüberleben liegt deutlich über dem, was für die üblichen Therapieoptionen des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms nach Trastuzumab-Vorbehandlung gezeigt werden konnte und erreicht eine Größenordnung, die bisher nur für nicht anti-HER2-vortherapierte Patienten gezeigt werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dies entspricht einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung der Überlebensdauer, d.h. einem **erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben für T-DM1**.

Morbidität

T-DM1 steigert das **progressionsfreie Überleben (PFS)** signifikant um 35 % und verlängert das mediane PFS im Vergleich zu Lap+Cap um 3,2 Monate auf 9,6 Monate. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen beim PFS**.

Zudem erzielt T-DM1 vs. Lap+Cap bei der **Gesamtansprechrates (ORR)** eine signifikante Verbesserung um 12,7 % (von 30,8 % auf 43,6 %; $p = 0,0002$). Diese deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtansprechrates**.

Unter T-DM1 berichteten 27,64 % mehr Patienten in der Diarrhö Bewertungsskala (DAS) „keine Diarrhö“, 6,0 % weniger „moderate“ und 3,3 % weniger „schwerwiegende Diarrhö“ im Vergleich zu Lap+Cap. Dies ist ein patientenrelevanter Unterschied in der Morbidität und als **beträchtlicher Zusatznutzen für das patientenberichtete Symptom Diarrhö** zu beurteilen.

Patientenberichtete Lebensqualität

Die Zeit bis zur Symptomprogression wurde unter T-DM1 relevant auf 7,1 Monate (vs. 4,6 Monate unter Lap+Cap) verlängert ($HR = 0,80$; $p = 0,0121$). Zudem erreichten mit 55,3 % unter T-DM1 numerisch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome als unter Lap+Cap (49,4 %; $p = 0,0782$). Dies entspricht einer im palliativen Setting des HER2+-Mammakarzinoms bisher noch nicht gezeigten klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan im Vergleich zur Standardtherapie. Die Therapie mit T-DM1 resultiert daher in einem **erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität**.

Unerwünschte Ereignisse

Das Risiko eines **Behandlungsabbruches wegen UE** wurde unter T-DM1 signifikant um 42 % reduziert (RR = 0,58; p = 0,0074), das Risiko des Auftretens eines **UE \geq Grad 3** wurde um 25 % (RR = 0,75; p < 0,0001) und das Risiko des Auftretens eines **UE vom Grad 3** um 30 % (RR = 0,70; p < 0,0001) signifikant reduziert im Vergleich zu Lap+Cap.

Bei der Betrachtung **ausgewählter UE** zeigte sich unter T-DM1 ein signifikant häufigeres Auftreten der Ereignisse Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen und Fatigue. Diese Ereignisse waren meist leicht oder moderat (Grad 1 - 2), reversibel und können durch regelmäßige (Labor-)Kontrollen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Signifikant seltener vs. Lap+Cap traten Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf.

In der **Gesamtschau** ist das **Sicherheitsprofil** von T-DM1 bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan günstiger als das von Lap+Cap zu bewerten. Es ist eine erhebliche Verbesserung der Verträglichkeit festzustellen. Unter T-DM1 treten erheblich weniger schwere Nebenwirkungen auf und es kommt erheblich seltener zum Behandlungsabbruch aufgrund UE. Vergleichbare Ergebnisse liegen für andere im Therapiegebiet angewandte Therapien nicht vor. Die Forderung der AM-NutzenV nach einer weitgehenden Vermeidung schwerer Nebenwirkungen wird von T-DM1 erfüllt. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse**.

Zusammengefasst sollte eine palliative Therapie eine Lebensverlängerung bei langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden erreichen.

Für einen erheblichen Zusatznutzen fordert die AM-NutzenV eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, einer Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Therapie mit T-DM1 resultiert in einer klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer beträchtlichen Erhöhung der Gesamtansprechrate und beträchtlichen Verbesserung der Diarrhö. Dies geht einher mit einer erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erheblichen Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie, vor allem durch Vermeidung schwerer UE.

Eine Verbesserung des Zusatznutzens über alle patientenrelevanten Dimensionen in einem Ausmaß, wie für T-DM1 gezeigt, ist für eine systemische onkologische Therapie bisher nicht nachgewiesen worden. **In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für T-DM1 als „Erheblich“ mit der Aussagesicherheit „Beleg“ zu bewerten.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bei Frauen in Deutschland ist Brustkrebs mit einem Anteil von ca. 30 % die häufigste Krebserkrankung. Sie verursacht mit ca. 17,5 % die meisten krebsbedingten Todesfälle.

Die Erstdiagnose erfolgt bei über 90 % der Patienten im frühen Stadium. Die Therapie erfolgt in diesem Fall mit kurativer Zielsetzung. Auch das lokal fortgeschrittene inoperable Mammakarzinom wird i. d. R. zunächst mit kurativem Ansatz multimodal therapiert. Nach Progression liegt ein - i. d. R. vorbestrahltes - inoperables, lokoregionäres Rezidiv vor, das eine systemische palliative Therapie erfordert. In dieser Situation besteht wie beim Auftreten von Fernmetastasen keine Aussicht auf Heilung.

Ca. 19 % der Mammakarzinome – 25,5 % bei metastasiertem Brustkrebs – zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. Diese spezifische Tumorbilologie resultiert in einer deutlich schlechteren Prognose, eröffnet aber die Option einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie: Bei HER2-Positivität besteht laut Leitlinien, unabhängig von anderen Prognosefaktoren, nach Progression unter Anti-HER2-Therapie eine klare Indikation für eine weitere zielgerichtete Therapie gegen HER2.

T-DM1 ist als Einzelsubstanz zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patienten mit metastasiertem oder mit lokal fortgeschrittenem, nach vorangegangener Therapie progredientem und inoperablem HER2-positivem Mammakarzinom, besteht eine palliative Therapieindikation. Ziel einer Therapie im palliativen Setting ist eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden.

Die Therapieoptionen von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit einer effektiven systemischen Therapie mit Trastuzumab und Taxan sind limitiert. Die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie ist auch in dieser Situation Basis der Behandlung. Mit den in der klinischen Praxis eingesetzten Therapien wurde ein Gesamtüberleben von bis zu 24 Monaten erreicht. Die Mehrheit der behandelten Patienten erleidet innerhalb von 8-12 Monaten erneut einen Progress. Die Therapien sind mit belastenden Nebenwirkungen verbunden und verbessern die Lebensqualität nicht.

Mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 steht eine neue zielgerichtete Therapie gegen HER2 zur Verfügung. Die antikörperbasierte Therapie gegen HER2 wird durch den selektiven zytotoxischen Angriff auf die HER2-positiven Zielzellen ergänzt.

In EMILIA wurde für die Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms nach Therapie mit Trastuzumab und Taxan für T-DM1 vs. der Anti-HER2-Therapie Lap+Cap eine Überlegenheit hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit nachgewiesen. Dabei erreichte das mediane Überleben von 30,9 Monaten nach Trastuzumab-Vorbehandlung eine Größenordnung, die sonst nur bei Trastuzumab-naiven Patienten erzielt wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	4.122
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Erheblich	4.122
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	97.607 EUR	402.334.399 EUR (4.122 GKV Patienten) 131.378.482 EUR (unter Berücksichtigung von 1.346 ambulant behandelten Patienten)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Unter Berücksichtigung des medianen PFS von 9,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 75.936 EUR.</p> <p>Unter Berücksichtigung der gemessenen Therapiedauer (EMILIA) von 7,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 59.689 EUR.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
402.334.399 EUR (4.122 GKV Patienten)
131.378.482 EUR (unter Berücksichtigung von 1.346 ambulant behandelten Patienten)
Unter Berücksichtigung des medianen PFS von 9,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 313.119.939 EUR (4.122 Patienten) bzw. 102.246.346 EUR (1.346 Patienten). Unter Berücksichtigung der gemessenen Therapiedauer (EMILIA) von 7,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 246.037.619 EUR (4.122 Patienten) bzw. 80.341.251 EUR (1.346 Patienten).

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die zuvor, einzeln oder in Kombination Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	97.607 EUR	402.334.399 EUR (4.122 GKV Patienten) 131.378.482 EUR (unter Berücksichtigung von 1.346 ambulant behandelten Patienten)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Unter Berücksichtigung des medianen PFS von 9,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 75.936 EUR.</p> <p>Unter Berücksichtigung der gemessenen Therapiedauer (EMILIA) von 7,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 59.689 EUR.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
402.334.399 EUR (4.122 GKV Patienten)
131.378.482 EUR (unter Berücksichtigung von 1.346 ambulant behandelten Patienten)
Unter Berücksichtigung des medianen PFS von 9,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 313.119.939 EUR (4.122 Patienten) bzw. 102.246.346 EUR (1.346 Patienten). Unter Berücksichtigung der gemessenen Therapiedauer (EMILIA) von 7,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV in Höhe von 246.037.619 EUR. (4.122 Patienten) bzw. 80.341.251 EUR (1.346 Patienten).

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<i>Roche Position</i>					
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	42.454 EUR	174.996.023 EUR (4.122 GKV Patienten)
<i>G-BA Position</i>					
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortge-	Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positiven metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	42.454 EUR	125.645.010 EUR (2.964 GKV Patienten)
A	gegen die lokal fortge-	Epirubicin (Epirubicin Zyo)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	6.623 EUR	3.304.971 EUR (499 GKV Patienten)
A		Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener	39.907 EUR	16.362.039 EUR (410 GKV)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	schrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	liposomal (Caelyx)	Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline		Patienten)
A		Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	41.028 EUR – 50.926 EUR	10.215.998 EUR – 12.680.512 EUR (249 GKV Patienten)

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte / Ärztinnen

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt.

Diagnostik

Patienten, die mit T-DM1 behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ oder eine Ratio von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostikum (IVD) Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von T-DM1 beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt werden.

Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden.

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von T-DM1 als 30-minütige Infusionen verabreicht werden.

Die Infusionsrate von T-DM1 sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten infusionsbedingte Symptome auftreten. T-DM1 sollte bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen abgebrochen werden.

Arzneimittel zur Behandlung allergischer/anaphylaktischer Infusionsreaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen.

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit

T-DM1 erforderlich sein.

Ist eine Dosisreduktion erfolgt, sollte die Dosis von T-DM1 nicht wieder erhöht werden.

Wird eine vorgesehene Dosis versäumt, sollte diese sobald wie möglich verabreicht werden; warten Sie nicht bis zum nächsten geplanten Zyklus. Der Anwendungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 3 Wochen eingehalten wird.

Art der Anwendung

T-DM1 muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel muss der Handelsname 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 geprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um T-DM1 handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie T-DM1 erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von T-DM1 eine effiziente Kontrazeption durchführen.

Die Anwendung von T-DM1 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit T-DM1 abgestillt werden.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.