

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Brustkrebs

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

Stand: 25.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	29
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	39
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	47
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	56
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	61
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	71
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	73
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	75
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	77
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	90
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	90
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	97
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	106
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	114
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	120
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	128
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	134
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	137
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	137
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	148
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	152
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	154
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	169
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	171
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	172

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene Anwendungsgebiete potentieller zweckmäßiger Vergleichstherapien für Trastuzumab Emtansin	16
Tabelle 3-2: Quellen der Leitliniensuche	29
Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien	30
Tabelle 3-4: Ergebnisse der Suchen vom 28-29.08.2012.....	31
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [19].....	49
Tabelle 3-6: UICC-Stadien für das Mammakarzinom [19]	50
Tabelle 3-7: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 [5].....	62
Tabelle 3-8: Geschätzte altersspezifische Brustkrebs Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000) für Deutschland[119].....	64
Tabelle 3-9: Überleben für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [18].....	65
Tabelle 3-10: Unsicherheitspanne der Größe der T-DM1-Zielpopulation.....	68
Tabelle 3-11: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2002-2019	69
Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der T-DM1-Zielpopulation für die Jahre 2014 - 2019	71
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2014	72
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin in Frage kommen, Prognose für 2014	72
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	73
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	98
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	107
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit [22]	111
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	112
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	115

Tabelle 3-24: Prognose der mit T-DM1 behandelten Patienten in der Zielpopulation für 2014.....	124
Tabelle 3-25: Aktuelle Versorgungssituation von Chemotherapie-Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. [7].....	125
Tabelle 3-26: Aktuelle Versorgungssituation von Chemotherapie-Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben, in Abhängigkeit von einer Anthrazyklin-Vorbehandlung [6].....	126
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile	127
Tabelle 3-28: HER2-Awarenesstracker Welle 1 / 2013: Verteilung der befragten Ärzte auf die Facharztgruppen und Sektoren [27]	131
Tabelle 3-29: HER2-Awarenesstracker Welle 1 / 2013: Regionale Verteilung der befragten Ärzte [27]	131
Tabelle 3-30: Plan zur Dosisreduktion.....	139
Tabelle 3-31: Richtlinien zur Dosisänderung bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT)	139
Tabelle 3-32: Richtlinien zur Dosisänderung bei Hyperbilirubinämie	139
Tabelle 3-33: Richtlinien zur Dosisänderung bei Thrombozytopenie	139
Tabelle 3-34: Dosisänderungen bei linksventrikulärer Dysfunktion	140
Tabelle 3-35: Plan zur Dosisreduktion.....	149
Tabelle 3-36: Richtlinien zur Dosisänderung bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT)	149
Tabelle 3-37: Richtlinien zur Dosisänderung bei Hyperbilirubinämie	150
Tabelle 3-38: Richtlinien zur Dosisänderung bei Thrombozytopenie	150
Tabelle 3-39: Dosisänderungen bei linksventrikulärer Dysfunktion	150
Tabelle 3-40: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [2]	154
Tabelle 3-41: Biomarkerstudie mit Pathologen Welle 1 und Welle 2 2012: Regionale Verteilung der befragten Pathologen [6].....	171

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapie beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom [10]	35
Abbildung 3-2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv und bei Fernmetastasierung laut der DGHO Leitlinie [9]	37
Abbildung 3-3: Aktuell empfohlener HER2-Testalgorithmus [8]	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AG	Aktiengesellschaft
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BIG	Breast International Group
BKB	Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern
BKR	Krebsregister Bremen
BMC	Bone Mineral Content
BRCA1, 2	Breast Cancer 1, 2
Bzw.	Beziehungsweise
Cap	Capecitabin
CATI	Computer Assisted Telephone Interview
CISH	Chromogen in situ Hybridisierung
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
d.h.	das heißt
DCO	Death Certificate Only (nur mit Todesbescheinigung)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DMP	Disease Management Programm
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

EKG	Echokardiogramm
EKNRW	Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen
EKS	Epidemiologisches Krebsregister Saarland
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ERBB2	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EUR	Euro
FI	Fachinformation
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GBG	German Breast Group
GCP	Good Clinical Practice
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
gem.	Gemäß
Ggü.	Gegenüber
G-I-N	Guidelines International Network
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2)
HR	Hormon Receptor (Hormonrezeptor)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD))

IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
Inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
iv	Intravenös
IVD	In-vitro-Diagnostikum
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHH	Hamburgisches Krebsregister
KHI	Kongestive Herzinsuffizienz
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRRLP	Krebsregister Rheinland-Pfalz
KSH	Krebsregister Schleswig-Holstein
LABC	Locally Advanced Breast Cancer (lokal fortgeschrittener Brustkrebs)
Lap	Lapatinib
LoE	Levels of Evidence
LVEF	Left ventricular ejection fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
mBC	Metastatic Breast Cancer (metastasierter Brustkrebs)
MeSH	Medical Subject Heading
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMF	Medizinische Marktforschung Dortmund
MUGA	Multiple Gated Acquisition Scan
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Center for Tumordiseases (Zentrum für Tumorerkrankungen Heidelberg)
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NOAH	Network Oriented Application Harmonization
NRH	Nodular regenerative hyperplasia (Noduläre Regenerative Hyperplasie)
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PEG	Polyethylenglycol
PEI/BfArM	Paul-Ehrlich-Institut / Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
PR	Progesteron Rezeptor
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Produktmerkmale)
SQL	Structured Query Language
TBP	Treatment Beyond Progression (Therapie nach Progression)
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
TNM	Tumor Node Metastasis
TRM	Tumorregister München
TTP	Time to Treatment Progression (Zeit bis zur Progression)
TZM	Tumorzentrum München
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer / Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit normal
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

„Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ [1]

Aus Sicht der Roche Pharma AG (im weiteren Roche genannt) ist für das beschriebene Anwendungsgebiet bei diesen HER2-positiven Patienten, nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die Behandlung mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 06. März 2013 fand in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (G-BA Beratungsanforderung 2012-B-071, 06.03.2013). [2] Dabei wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA wie folgt definiert:

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

- Strahlentherapie

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

- Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)

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

- Vinorelbin“

Aufgrund des im Rahmen des Beratungsgesprächs und schriftlich geäußerten Widerspruchs von Roche gegen die festgelegte ZVT wurde seitens des G-BA die Position bezüglich der ZVT für Trastuzumab Emtansin überdacht und Roche in einem weiteren Gespräch am 31.05.2013 eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mitgeteilt. [3] Die ZVT wurde nun wie folgt bestimmt: [4]

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

- Strahlentherapie

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

- Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)

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

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

Mit Schreiben vom 07.08.2013 informierte Roche den G-BA über eine Änderung in der Formulierung des Anwendungsgebietes, die sich im Rahmen der Entwicklungen im zentralen europäischen Zulassungsverfahren ergeben hatte. Das Anwendungsgebiet wurde danach folgendermaßen präzisiert:

„Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben oder

- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“

Nach Auffassung von Roche ändert sich durch die Präzisierung des Anwendungsgebiets nichts an den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Es wurde in diesem Kontext darauf verwiesen, dass der Widerspruch von Roche gegen die vom G-BA bestimmten Vergleichstherapien weiterhin bestehe. Der G-BA wurde um Stellungnahme gebeten, ob die Präzisierung des Anwendungsgebietes einen Einfluss auf seine Entscheidungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapien habe. [5] Mit Schreiben vom 28.08.2013 bestätigte der G-BA, dass auch nach Konkretisierung des Anwendungsgebietes die vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien unverändert gültig seien. [6]

Die vom G-BA vorgenommene Aufteilung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin in vier unterschiedlich zu behandelnde Teilpopulationen bildet nach Auffassung von Roche nicht den Stand der aktuellen medizinischen Erkenntnis ab.

Laut Zulassung stellen alle erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben, die Zielpopulation für Trastuzumab Emtansin als Einzelsubstanz dar. Der positive HER2-Status ist, so die Auffassung von Roche, nach den aktuellen Leitlinien und dem Stand des medizinischen Wissens die relevante Therapiedeterminante. Darüber hinaus bestimmen nur noch die Trastuzumab-basierte Vortherapie und die palliative Zielsetzung die Therapie dieser Patienten. [7-13] Danach ist für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin eine einheitliche systemische Therapie indiziert, die eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 beinhalten muss. Folglich ist aus Sicht von Roche die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) einheitlich für das gesamte Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin zu bestimmen. Wie nachfolgend dargelegt, resultiert, bei Anwendung der durch den G-BA in der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien zur Bestimmung der ZVT, die Behandlung mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als ZVT für Trastuzumab Emtansin. [3]

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Begründung für die Wahl von Lapatinib plus Capecitabin als ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin durch Roche

Aus Sicht von Roche sind im vorliegenden Fall die in Kapitel 5, § 6 (3) 2. Absatz der Verfahrensordnung des G-BA genannten 5 Kriterien bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu berücksichtigen (s. oben):

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

Das Anwendungsgebiet für Trastuzumab Emtansin (T-DM1) als Einzelsubstanz umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. [1]

Bei allen Patienten im Anwendungsgebiet ist eine palliative systemische, anti-HER2-gerichtete Therapie indiziert. Als mögliche Vergleichstherapien kommen somit systemische Therapien in Frage, die als Monotherapie oder in Kombination explizit zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zugelassen sind, nachdem die Patienten nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan einen Progress gezeigt haben (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Zugelassene Anwendungsgebiete potentieller zweckmäßiger Vergleichstherapien für Trastuzumab Emtansin

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Trastuzumab [14;15]	Herceptin®	<p>„Herceptin ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor - Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. – in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. – in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. – in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.“ <p>„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).“</p>
Paclitaxel [16]	Paclitaxel Onkovis®	<p>„Paclitaxel Onkovis ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe 4.4 und 5.1).</p>
Docetaxel [17]	Taxotere®	<p>TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p>
Lapatinib [18]	Tyverb®	<p>„Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren;</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). • In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). • In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. <p>Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab</p>

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
		oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.“
Capecitabin [19]	Xeloda®	„Xeloda ist in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist.“ Hinsichtlich der Relevanz des HER2-Status wird auf die Zulassung von Lapatinib verwiesen.

Insgesamt sind drei zielgerichtete Therapien gegen HER2 zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab grundsätzlich zugelassen.

Der Anwendungsbereich von Trastuzumab Roche umfasst in der Monotherapie Patienten nach Anthrazyklin- und Taxanvorbehandlung, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Vortherapien dieser Patienten umfassten keine Anti-HER2-Therapien. [14;20]

Eine explizite Zulassung beim HER2-positiven fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach Progression der Erkrankung nach Trastuzumab und Chemotherapie bzw. Taxan liegt für die Kombinationen Lapatinib und Capecitabin sowie für die Kombination Lapatinib und Trastuzumab vor.

Die im Juli 2013 ausgesprochene Zulassung für die Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab schließt nur Patienten mit hormonrezeptor-negativer Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Therapie(n) mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie progressiv verläuft, ein. Die Patienten in der Zulassungsstudie waren mit Taxanen und Anthrazyklinen vorbehandelt. Sie hatten im Median bereits 3 Trastuzumab-Vortherapien erhalten. [18]

Die Zulassung für Lapatinib und Capecitabin besteht unabhängig vom Hormonrezeptorstatus für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen und Taxan.

Von den zugelassenen Therapien im Anwendungsgebiet ist daher die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin als geeignetste ZVT zu bewerten.

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

Die Strahlentherapie ist Teil der empfohlenen multimodalen Primärtherapie des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms. [8-11;21] Bei einem, nach multimodaler Vortherapie, inoperablen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom handelt es sich um ein inoperables, mit systemischer Therapie vorbehandeltes und vorbestrahltes Lokalrezidiv und damit um eine palliative Therapiesituation. [12] Dies gilt auch für Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin, die mit Taxan und Trastuzumab vorbehandelt sein müssen. Bei Inoperabilität eines Lokalrezidivs schließen die Empfehlungen der Therapieleitlinien die systemische Therapie ausdrücklich ein. [8;10;11;22] Sowohl der G-BA wie auch die aktuelle S3-Leitlinie empfehlen bei HER2-positivem Brustkrebs eine zielgerichtete medikamentöse anti-HER2-Therapie. [10;23] Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt bei palliativer Zielsetzung als zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Roche nicht in Betracht.

Ad 3. „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“

Eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bei HER2-positivem Brustkrebs im Anwendungsgebiet von TDM-1 wurde durch den G-BA bisher nicht durchgeführt.

Für die Therapie von Patientinnen mit positivem HER2-Status empfiehlt der G-BA in der Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 16.02.2012 eine zielgerichtete anti-HER2-Therapie. [23]

Spezifisch hinsichtlich Lapatinib stellt der G-BA weiterhin fest:

„Nach Versagen einer Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab kommt eine Behandlung mit Lapatinib (Tyrosinkinaseinhibitor, der an einer definierten Zielstruktur des intrazellulären Anteils des Her2/neu-Membranrezeptors angreift) in Kombination mit Capecitabine in Frage. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Capecitabine wird in der Kombination die Zeit bis zur Tumorprogression verlängert.“ [24]

Der patientenrelevante Nutzen für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie und im Speziellen für die Kombination Lapatinib und Capecitabin wurde damit durch den G-BA festgestellt.

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

Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom profitieren von einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Dies wurde in mehreren großen, im Ergebnis konsistenten, randomisierten Studien und Metaanalysen auf höchstem Evidenzniveau gezeigt. [25-56] Zur Bewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse bezüglich einer bestimmten Therapie bedarf es der Einordnung von Studiendaten in den klinischen Kontext, wie dies in Therapieleitlinien geschieht.

Daher wurde zur Frage nach der dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin entsprechenden, zweckmäßigen Vergleichstherapie am 28./29. August 2012 eine orientierende Recherche nach Therapieleitlinien für HER2-positiven Brustkrebs durchgeführt (s. genaue Beschreibung unter 3.1.3). Als Ergebnis dieser Recherche wurden, nach Auswertung der im Volltext betrachteten Leitlinien, drei deutsche Therapieempfehlungen verwendet, davon eine (DKG 2012) dem Entwicklungsstand S3 gem. AWMF entsprechend. [10;57-59] Darüber hinaus wurden die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und die Leitlinie des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in die Betrachtung einbezogen. [8;60] Die ebenfalls identifizierten Leitlinien des NICE wurde als Evidenzquelle bereits im Rahmen der S3 Leitlinie der DKG berücksichtigt und daher nicht gesondert evaluiert. [61;62] Nach der Recherche wurde gezielt auf entsprechende Aktualisierungen der Leitlinien geachtet. [7;9;11]

Eine ausführliche Darstellung der Inhalte der einzelnen Leitlinien inklusive Angabe von Evidenzniveaus und Empfehlungsgraden findet sich unter 3.1.3.

In der Gesamtschau der untersuchten nationalen und internationalen Leitlinien zeigt sich, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom im Rahmen ihrer Primärtherapie eine Radiotherapie empfohlen wird (S3-Leitlinie (Empfehlungsgrad A, LoE 1b), AGO-Empfehlungen (1a, A, ++), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2b)). [9-11;63;64] Für Patienten mit inoperablem und vorbestrahltem lokoregionärem Rezidiv wird eine palliative systemische Therapie als indiziert angesehen (S3-Leitlinie (ohne weitere Angabe), AGO-Empfehlungen (1b, A, ++), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2b)). [8;10;11;22]

Der HER2-Status ist als therapieentscheidendes Kriterium für das metastasierte HER2-positivem Mammakarzinom definiert. [7-11] Die zielgerichtete Therapie gegen HER2 wird als Grundlage der systemischen Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms erachtet, wobei dies auch nach Progression unter einer Trastuzumab-Vortherapie gilt (S3-Leitlinie (GCP), AGO-Empfehlungen (1b, A, ++), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), ESMO-Leitlinie (I, A), NCCN-Leitlinie (2a)). [7-11]

Eine palliative Chemotherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms wird nur in Kombination mit Trastuzumab oder Lapatinib empfohlen. [7-11]

Eine Kombination einer HER2-gerichteten Therapie mit Anthrazyklinen wird aufgrund der gesteigerten Kardiotoxizität nicht empfohlen. [7-11] Die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin wird als effektive Therapieoption bei Progression nach vorangegangener Trastuzumab-Therapie beurteilt ((S3-Leitlinie der DKG (ohne weitere Angabe), AGO-Empfehlungen (1b, B, +), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2a)). [7;9-11]

Zur Frage der praktischen Anwendung sind Erkenntnisse aus dem Versorgungsalltag heranzuziehen. Dabei wird, mangels valider, offiziell publizierter Daten zur Behandlung von

Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland, zur Darstellung der aktuellen Versorgungsanteile auf die Ergebnisse des „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“, einer von Roche unterstützten Patientendokumentation, zurückgegriffen. Aus den zusammengefassten Daten der Erhebungswellen aus den Jahren 2010 und 2012 lassen sich Aussagen zur aktuellen Versorgung von HER2-positiven Patienten, die eine Chemotherapie für ihren metastasierten Brustkrebs erhalten, ableiten.

Betrachtet man alle Patienten, die bereits eine Vorbehandlung mit Herceptin und einem Taxan erhalten haben, so wird die aktuelle Chemotherapie in 79,8 % der Fälle durch eine HER2-gerichtete Therapie begleitet. Die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie ist in 43,3 % der Fälle eine Behandlung mit Capecitabin. Die Capecitabin-Behandlung wird, übereinstimmend mit den o.g. Empfehlungen der Therapieleitlinien und des G-BA, bei 89,7 % der Patienten durch eine HER2-gerichtete Therapie ergänzt, wobei die am häufigsten eingesetzte Kombination bei dieser Patientengruppe Capecitabin + Lapatinib (20,2 %) ist. [65]

Detailliertere Informationen zur Herleitung dieser Ergebnisse finden sich in den Abschnitten 3.3.6 und 3.3.7 sowie bei der Referenz selbst. [65]

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass sowohl der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wie auch die vorhandenen Daten zur praktischen Anwendung die Wahl von Lapatinib plus Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab Emtansin stützen.

Ad 5. „Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“

Weder für Lapatinib noch für Capecitabin existieren Festbeträge oder Einschränkungen in der Erstattungsfähigkeit. Keines der Präparate ist bei Einreichung des Dossiers generisch verfügbar. [66]

Aufgrund der an diesem Punkt der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlenden Alternativen spielt das Kriterium Wirtschaftlichkeit an dieser Stelle keine Rolle.

Schlussfolgerung zur Herleitung der ZVT für Trastuzumab Emtansin anhand der in der Verfahrensordnung definierten Kriterien für das gesamte Anwendungsgebiet aus Sicht von Roche

In der zusammenfassenden Beurteilung aller fünf durch den G-BA in seiner Verfahrensordnung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Kriterien ergibt sich Lapatinib plus Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im gesamten Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1).

Begründung für die Abweichung von Roche von der durch den G-BA bestimmten ZVT

Nach Auffassung des G-BA bildet das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin – erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben – keine homogene Patientenpopulation ab. Für die Teilpopulation von Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind, bestimmte der G-BA die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin als ZVT. Für die drei weiteren Teilpopulationen wurden andere ZVTen bestimmt.

Die Aufteilung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von T-DM1 in differenziert zu behandelnde Teilpopulationen bildet nach Auffassung von Roche hingegen keine in der klinischen Realität existierenden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Therapieerfordernissen und Therapiestandards und entspricht auch in Bezug auf alle maßgeblichen Therapieleitlinien nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis. Vielmehr sind die Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin von ihrer klinischen Situation vergleichbar und stellen eine einheitlich zu behandelnde Zielpopulation dar, die sich über den positiven HER2-Status, sowie die Trastuzumab-basierte Vorbehandlung und die palliative Zielsetzung der Therapie definiert.

Im Folgenden wird pro Teilpopulation begründet, aus welchen Gründen Roche die vom G-BA bestimmten ZVT nicht als adäquat ansieht und davon abweicht.

a) Strahlentherapie als ZVT bei Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem Brustkrebs

Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nach vorangegangener Behandlung mit Trastuzumab und Taxan bestimmt der G-BA als ZVT für Trastuzumab Emtansin die Strahlentherapie. Nach Auffassung von Roche ist eine alleinige Strahlentherapie als nicht-medikamentöse Behandlung für diese Patienten, die nach ihrer Primärtherapie progredient sind, nicht die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.

Strahlentherapie ist Teil der für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom empfohlenen multimodalen Primärtherapie (S3-Leitlinie der DKG (Empfehlungsgrad A, LoE 1b), AGO-Empfehlungen (1a, A, ++), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2a)). [9-11;21;63;64] Bei HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nach Progression nach systemischer Therapie mit Taxan und Trastuzumab handelt es sich um ein in der Regel vorbestrahltes, inoperables lokoregionäres Rezidiv. Hier ist wie beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom von einer palliativen Therapiesituation auszugehen, in der eine systemische Therapie als indiziert angesehen wird (S3-Leitlinie der DKG ohne weitere Angabe), AGO-Empfehlungen (1b, A, ++), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2b)). [8;10-12;22;67]

Bei beiden Patientengruppen ist von einer palliativen Situation auszugehen, in welcher systemische Therapie und lokale Strahlentherapie, sofern letztgenannte aufgrund der bereits verabreichten Strahlendosis im Rahmen der erfolgten multimodalen Primärtherapie überhaupt noch möglich ist, keine konkurrierenden, sondern komplementäre Therapiemodalitäten mit unterschiedlichen Therapiezielen darstellen. [8;10;11] Die Strahlentherapie dient in diesem Falle der lokalen Palliation (S3-Leitlinie der DKG (GCP)). [10] Die Entscheidung für eine Strahlentherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle ist unabhängig von der Entscheidung für eine Systemtherapie zu sehen. Roche verweist hierzu auch auf das Gutachten von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, NCT Heidelberg. [12]

Die systemische Therapie für Patienten mit inoperablem, lokoregionär rezidivierendem Brustkrebs wird wie beim metastasierten Mammakarzinom durch den HER2-Status determiniert (AGO-Empfehlungen (1b, A, ++), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2b)). [8;11;12;22;67] Als medikamentöse Therapie bei fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs sind, nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die Kombinationen aus Lapatinib und Capecitabin sowie bei Hormonrezeptornegativen Patienten Lapatinib und Trastuzumab zugelassen. [18]

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass zum patientenrelevanten Nutzen einer Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem Brustkrebs bisher keine Beschlüsse des G-BA vorliegen. Auch im Rahmen der Niederschrift des G-BA zur Beratungsanforderung für Trastuzumab Emtansin finden sich keine zusammenfassenden Aussagen zur Evidenz für die Strahlentherapie bei HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. [4]. Eine Literaturrecherche nach Studien zur Strahlentherapie bei HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs lieferte keine diesbezügliche Evidenz. [68] In der Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme, hier im speziellen für Patientinnen mit Brustkrebs, empfiehlt der G-BA selbst auch beim Auftreten eines Lokalrezidivs nach vorangegangener Therapie die Notwendigkeit einer systemischen Behandlung zu prüfen. [23]

Sowohl bei Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom als auch bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom handelt es sich bei Progression nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan daher um klinisch vergleichbare Populationen. Dieser Argumentation folgt auch die Europäische Zulassungsbehörde. [69]

Roche ist daher der Auffassung, dass diese Patienten, ebenso wie Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben, zu behandeln sind und Lapatinib und Capecitabin die adäquate ZVT darstellt. [3]

b) Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) als ZVT bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline

Für Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom ohne Anthrazyklinvorbehandlung bestimmt der G-BA mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin) als Mono- oder Kombinationstherapie explizit eine nicht HER2-gerichtete Therapie als ZVT. [70] Roche stellt das vom G-BA angewandte Differenzierungsmerkmal „Anthrazyklin-Vorbehandlung“ für die palliative Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms grundsätzlich in Frage. Zudem stellt nach Auffassung von Roche eine nicht gegen HER2-gerichtete Therapie nicht die adäquate ZVT für diese Patienten dar.

Der HER2-Status ist der entscheidende prognostische und prädiktive Marker der Erkrankung „HER2-positives Mammakarzinom“. Sämtliche nationale und internationale Leitlinien richten ihre Behandlungsempfehlungen für die kurative wie die palliative Therapie des Mammakarzinoms nach dem HER2-Status aus. [7-11;23;71] Eine Anthrazyklinvorbehandlung stellt, insbesondere beim HER2-positivem Mammakarzinom, kein Kriterium zur Unterscheidung distinkter Patientengruppen dar. [7-10;72] Wenn Patienten im Rahmen ihrer adjuvanten und / oder palliativen Therapie kein Anthrazyklin erhalten haben, kann diese Entscheidung von Arzt und Patientin aus unterschiedlichen Gründen getroffen worden sein. Möglicherweise lagen Kontraindikationen wie z.B. eine kardiovaskuläre Vorerkrankung vor. Gerade seit der Verfügbarkeit einer anthrazyklinfreien adjuvanten Therapiealternative für das frühe HER2-positivem Mammakarzinom (Kombination Trastuzumab, Docetaxel und Carboplatin) werden Arzt und Patient den Nutzen eine Anthrazyklinbehandlung kritischer gegen das bestehende Risiko der Entwicklung einer Kardiomyopathie oder einer Leukämie abwägen und in der Konsequenz möglicherweise eine bewusste Entscheidung gegen Anthrazykline treffen.

Im Gegensatz zum HER2-negativen Mammakarzinom ist es gemäß Leitlinien für die Wahl der adäquaten palliativen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms nicht relevant, ob die Patienten mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind oder nicht. [7-11;13] Beim HER2-positiven Brustkrebs empfehlen die Leitlinien, ungeachtet der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen, eine Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie (S3-Leitlinie der DKG (GCP), AGO-Empfehlungen (1b, A, ++), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), ESMO-Leitlinie (I, A), NCCN-Leitlinie (2b)). [7-11] Auch nach Progression unter Trastuzumab wird, unabhängig von einer Anthrazyklinvorbehandlung, die weitere Anti-HER2-Therapie als Basis der weiteren Behandlung empfohlen (S3-Leitlinie (sollte = B, LoE 2b), AGO-Empfehlungen (1b, B, +), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2a)). [7;8;10;11] Die Behandlung mit Lapatinib wird explizit als Therapie nach Trastuzumab-Vorbehandlung empfohlen (S3-Leitlinie der DKG (ohne weitere Angabe), AGO-Leitlinie (1b, B, +), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe) ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2a)), vorrangig in der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin (AGO-Empfehlungen (1b, B, +), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), ESMO-Leitlinie (ohne weitere Angabe)). Die Empfehlung für die Kombination mit Capecitabin erfolgt unabhängig von der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen (S3-Leitlinie der DKG (ohne weitere Angabe), AGO-Empfehlungen (1b, B, +), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2a)), [7-11]

Anthrazykline sind unbestritten effektive Medikamente für die Behandlung von Patienten mit Mammakarzinom. In der zulassungsrelevanten Studie für die Erstlinientherapie mit

Trastuzumab Roche hat sich die kombinierte Therapie mit Anthrazyklinen und Trastuzumab Roche gegenüber der alleinigen Therapie mit Anthrazyklinen als signifikant wirksamer erwiesen: Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mit Trastuzumab Roche signifikant verlängert. [46] In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, dass dies auch in der Kohorte von Patienten galt, die zuvor kein Anthrazyklin erhalten hatten. Diese Kohorte machte immerhin 60 % der Gesamtstudienpopulation aus. Das heißt, eine Anthrazyklintherapie ohne Anti-HER2-Komponente ist weniger wirksam als die Therapie mit Trastuzumab Roche und Anthrazyklin. Allerdings trat unter der Kombination auch bei 27 % der Patienten ein kardiales Ereignis auf. Wie zuvor dargelegt verbietet sich daher die Kombination aufgrund der überlappenden kardialen Toxizität. Der Nutzen einer gegen HER2 gerichteten Therapie für Patienten, die zuvor kein Anthrazyklin erhalten haben, ist aber eindeutig. [46]

Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom profitieren von einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Dies wurde mittels mehrerer großer, im Ergebnis konsistenter, randomisierter Studien und Metaanalysen auf höchstem Evidenzniveau gezeigt. [25-56]

Daten aus anderen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Anthrazyklinen bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die eine mindestens äquivalente Wirksamkeit im Vergleich mit einer Anti-HER2-basierten Therapie im Anwendungsgebiet zeigen würden, liegen nicht vor. [46]

Roche hat eine Studiensynopse entwickelt um den beauftragten direkten Vergleich von T-DM1 gegenüber Anthrazyklinen zu untersuchen. Zu dieser Studiensynopse hat Roche ein Beratungsgespräch mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) durchgeführt (PEI Beratungsprotokoll). [73]

Die Tatsache, dass die beiden Subgruppen in der EMILIA Studie sich hinsichtlich outcome nicht unterscheiden, bestätigt für das PEI, dass Patienten ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung in der (Neo-)Adjuvanz genauso gut von T-DM1 profitieren wie die Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung in der (Neo-)Adjuvanz.

Aus Sicht des PEI bleibt jedoch die Frage unbeantwortet, ob eine zwischengeschaltete Anthrazyklintherapie im metastasierten Setting (mit anschließender Trastuzumab Emtansin Behandlung) besser ist als eine Sequenz, in der grundsätzlich kein Anthrazyklin gegeben wird.

Da eine starke Evidenz dafür vorliegt, dass Patientinnen von einer gegen HER2 gerichteten Therapie profitieren würden, kann der Vergleich im metastasierten Setting der beiden Optionen T-DM1 und Anthrazykline in dieser Situation jedoch nur in einer Studie erfolgen, deren primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben und in der ein Crossover der Patienten zu T-DM1 ausdrücklich vorgesehen sei. Eine frühzeitige Futility Analyse sollte im Protokoll beschrieben werden für den Fall mangelnder Wirksamkeit der Anthrazykline. Einen direkten Vergleich der beiden Optionen T-DM1 und Anthrazykline mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben sieht das PEI als nicht genehmigungsfähig an.

Somit könnte keine Studie mit der vom G-BA gewünschten ZVT Anthrazykline durchgeführt werden, die einen Zusatznutzen in der Dimension Mortalität zeigen könnte.

Selbst mit PFS als Endpunkt und erlaubtem cross-over erachtet das PEI die Durchführbarkeit einer solchen Studie aus den oben genannten Gründen als schwierig. Das Beratungsprotokoll des PEI macht ebenfalls den zeitkritischen Aspekt deutlich.

Stellt man diesen zeitkritischen Aspekt in den Kontext der Fachinformation für Trastuzumab Roche und der Fachinformation für z.B. Doxorubicin festzustellen: „Da die Halbwertszeit von Trastuzumab 28-38 Tage beträgt, kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 27 Wochen im Kreislauf befinden. Patienten, die nach Absetzen von Herceptin Anthrazykline erhalten sind wahrscheinlich einem erhöhtem Risiko für kardiale Dysfunktionen ausgesetzt. Wenn möglich sollte der Arzt eine Anthrazyklin- Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden.“ Damit sind Anthrazykline in der zweiten Therapielinie nach Progress unter Trastuzumab Roche nicht indiziert. Eine Therapiepause von 27 Wochen ist bei einer Patientin, die bis zum Progress Trastuzumab Roche erhalten hat und nun einer weiteren unmittelbar anschließenden Therapie bedarf, nicht möglich.

Dies spricht gegen die undifferenzierte Übertragung der Bedeutung der Anthrazyklintherapie auf Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs durch den G-BA. [4] Die breiten Zulassungen für Doxorubicin und Epirubicin als Mono- oder Kombinationstherapie beim metastasierten Brustkrebs beruhen auf Daten, die weit vor der Differenzierung zwischen HER2-negativer und HER2-positiver Erkrankung und deren Übernahme in die therapeutische Praxis in gemischten Patientenkollektiven erhoben wurden.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch nach Auffassung der externen medizinischen Sachverständigen, die an der G-BA Beratung zu Trastuzumab Emtansin teilgenommen hat, eine systemische Therapie von Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach Progression nach einer vorangegangenen Therapie mit Trastuzumab Roche ohne zielgerichtete Anti-HER2-Therapiekomponente nicht leitlinienkonform ist. [3]

Fazit: Nach Auffassung von Roche ist eine Therapie ohne zielgerichtete Anti-HER2-Komponente keine adäquate ZVT für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Trastuzumab-Vorbehandlung. Für Roche stellt die Kombination Lapatinib und Capecitabin, unabhängig von einer vorangegangenen Anthrazyklin-Behandlung, die adäquate ZVT für die Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs dar, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. [3]

- c) Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe als ZVT für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener Therapie**

mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen:

Für Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan die aufgrund von Kontraindikation gegen Anthrazykline nicht für eine anthrazyklinhaltige Therapie in Frage kommen, hat der G-BA als ZVT eine patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe definiert. Mit Trastuzumab sowie anderen zugelassenen Arzneimitteln, die nicht gegen HER2 gerichtet sind, stünden dafür grundsätzlich zugelassene Therapien zur Verfügung.

Zunächst stellt Roche das vom G-BA angewandte Differenzierungsmerkmal „Anthrazyklin-Vorbehandlung“ für die palliative Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms grundsätzlich in Frage. Damit werden keine distinkten klinischen Patientengruppen unterschieden. Die Entscheidung gegen eine Anthrazyklintherapie beruht nicht notwendigerweise auf dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Eine Anthrazyklinvorbehandlung ist keine Therapiedeterminante für die palliative systemische Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms.

Wie bereits ausführlich in b) begründet stellt eine nicht gegen HER2-gerichtete Therapie nach Auffassung von Roche nicht die adäquate ZVT für Patienten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan dar. Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom profitieren von einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Dies konnte in mehreren großen, im Ergebnis konsistenten, randomisierten Studien und Metaanalysen auf höchstem Evidenzniveau gezeigt werden. [25-56]

Für die Monotherapie mit Trastuzumab Roche liegt eine Zulassung zur Behandlung von Patienten vor, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die Vortherapien dieser Patienten umfassten jedoch keine Anti-HER2-Therapien [14;20] Patienten, die nach einer Therapie mit Trastuzumab und Taxan progredient sind, würden in der Praxis eher keine Trastuzumab-Monotherapie erhalten sondern mit einer Kombination aus Anti-HER2- und Chemotherapie behandelt werden. [65] Dies spiegelt die Empfehlungen der Leitlinien wider [7;8;11] Sowohl DGHO als auch ESMO beschreiben in ihren Erläuterungen zur Anti-HER2-Therapie nach Trastuzumab-Vorbehandlung nur Anti-HER2-basierte Kombinationen [[8;9]. Das NCCN empfiehlt das in den USA bereits zugelassene Trastuzumab Emtansin oder Anti-HER2-basierte Kombinationen (2a). [11] Die AGO empfiehlt nach Trastuzumab-Vorbehandlung zwar neben sechs anti-HER2-basierten Kombinationen die Trastuzumab-Monotherapie (2b, B, +/-), jedoch auf Basis eines geringeren Evidenzniveaus nur für Einzelfälle und mit geringerem Empfehlungsgrad als die in der Empfehlung erstgenannte Kombination Lapatinib und Capecitabin (1b, B, +). [7] Die Empfehlung für die Kombination Lapatinib und Capecitabin erfolgt unabhängig von der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen (S3-Leitlinie der DKG (ohne weitere Angabe), AGO-Empfehlungen (1b, B, +), DGHO-Leitlinie (ohne weitere Angabe), NCCN-Leitlinie (2a)) [7;9-11].

Nach Auffassung von Roche sind Arzneimittel, die keine zielgerichtete Therapie gegen HER2 darstellen, keine adäquate ZVT für Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan. Dies gilt unabhängig von einer Anthrazyklinvortherapie und, wenn Patienten nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren, unabhängig davon, ob Kontraindikationen gegen Anthrazykline vorliegen. Aufgrund der fehlenden Evidenz nach Trastuzumab-Vorbehandlung, der eingeschränkten Empfehlung in den Leitlinien und der geringen Akzeptanz in der praktischen Anwendung bildet auch die Monotherapie mit Trastuzumab keine adäquate ZVT für Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurden und nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen. Nach dem Verständnis von Roche ist auch für diese Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin die Kombination Lapatinib und Capecitabin als ZVT anzusehen.

Abweichung von der durch den G-BA bestimmten ZVT – Zusammenfassung

Der G-BA vertritt die Position, dass für das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) vier getrennt zu betrachtende Teilpopulationen mit jeweils unterschiedlicher ZVT zu berücksichtigen sind.

Aus der Sicht von Roche handelt es sich bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Patienten mit HER2-positivem inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und Progression nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan) um eine nach klinischen Kriterien einheitlich zu betrachtende Population, für die, entsprechend der Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Verfahrensordnung, insgesamt die Kombination Lapatinib und Capecitabin als ZVT für Trastuzumab Emtansin heranzuziehen ist. Die Kombination Lapatinib und Capecitabin ist nach Ansicht von Roche auch für die vom G-BA definierten vier Teilpopulationen als jeweilige ZVT für Trastuzumab Emtansin anzuwenden.

Im Folgenden werden daher in Modul 3 und Modul 4 zwei Positionen – Roche-Position und G-BA-Position – unterschieden und gesondert dargestellt.

Entsprechend der Roche Position werden alle Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin d.h. alle erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben, als einheitliche Gesamtpopulation betrachtet. Für den Vergleich mit Trastuzumab Emtansin wird in dieser Population die Kombination Lapatinib und Capecitabin als ZVT herangezogen.

Der G-BA-Position wird insofern Rechnung getragen, als zwei, sich nach Anthrazyklinvorbehandlung unterscheidende, Teilpopulationen der Gesamtpopulation betrachtet werden:

- Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, Taxan und Anthrazyklin erhalten haben,
- Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und Taxan, jedoch ohne Anthrazyklin erhalten haben.

Wie zuvor beschrieben, befinden sich Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs nach Progression auf ihre Primärtherapie aus Strahlentherapie und systemischer Therapie mit Trastuzumab und Taxan in einer vergleichbaren palliativen Therapiesituation wie Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom. [12] Sie werden daher je nach Vorbehandlung in Teilpopulation 1 oder 2 berücksichtigt.

Da die Entscheidung gegen eine Anthrazyklintherapie häufig aufgrund einer bewussten Risikoabwägung und nicht aufgrund von Kontraindikationen gegen Anthrazykline erfolgt, wird ferner keine Unterscheidung von Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung nach Kontraindikationen gegen Anthrazykline vorgenommen.

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.

Zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine orientierende Recherche nach medizinischen Leitlinien durchgeführt. Die nachfolgend beschriebene Informationsbeschaffung erfolgte im August 2012 im Zuge der Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA. Nach Aktualisierungen der Leitlinien wurde danach bis zum Zeitpunkt der Einreichung beim G-BA gesucht.

Fragestellung

Für welche medikamentösen und nicht-medikamentöse Therapien liegen aus nationalen oder internationalen Leitlinien die stärksten Empfehlungen für die Therapie von Patienten mit HER2 positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben vor? Zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Stands des medizinischen Wissens und der Entwicklung der therapeutischen Optionen erfolgte eine Limitierung der Suche auf die zurückliegenden 5 vollständigen Kalenderjahre, d.h. auf den Zeitraum ab 2007.

Quellen

Die Quellen für die Leitliniensuche sind in Tabelle 3-2 beschrieben.

Tabelle 3-2: Quellen der Leitliniensuche

Ziel	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Behandlung des HER2-positiven inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms, bei Patienten die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2007	<p>Leitliniendatenbanken: AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) NHS Evidence (http://www2.evidence.nhs.uk/search-and-browse)</p> <p>Literaturdatenbanken: MEDLINE</p> <p>Fachspezifische Internetseiten: American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.: http://www.ago-online.de Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.: http://www.dgho.de Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: http://www.krebsgesellschaft.de European Society for Medical Oncology (ESMO): http://www.esmo.org</p>

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Begriffe (z.B. „Leitlinie“, „guideline“, „guidance“, „Brustkrebs“, „breast cancer“, „Mammakarzinom“, „mamma carcinoma“) oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms, wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel / im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche ex ante auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einfacher Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

Als Basis der Recherche wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um ein systematisches Vorgehen bei Suche und Selektion der Leitlinien zu gewährleisten (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	Therapie von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben.
Therapie [E2]	Medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie.
Sprache [E3]	Englisch oder Deutsch.
Publikationsjahr [E4]	Ab 2007 bis 2012.
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A4]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E4] [A5]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

Folgende Suchbegriffe wurden bei den Recherchen verwendet:

Deutsch:

- #1 Brustkrebs
- #2 Mammakarzinom

Englisch:

- #3 Breast Cancer
- #4 Mamma Carcinoma

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) und Publikationsjahr (ab 2007) vorgenommen (Siehe auch Einschränkungen beschrieben in Fußnote der Tabelle).

Auf den Webseiten der Fachgesellschaften wurde die entsprechende Seite zur Suche nach Leitlinien / Guidelines aufgerufen und die Begriffe „Brustkrebs“ oder „Mammakarzinom“ (bzw. ihr englisches Pendant) als Suchbegriff eingegeben.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl Treffer pro durchsuchter Seite dokumentiert (Tabelle 3-4). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand.

Auswertung der Leitlinien

Nach diesem Screening auf Basis von Titel bzw. Abstract wurden die verbleibenden Leitlinien der unterschiedlichen Institutionen im Volltext gesichtet. Auf Grundlage dessen wurden die Therapien herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden.

Die in der nachfolgenden Tabelle für die jeweilige Recherche angegebene Anzahl von Treffern („Ausgewertet Volltexte“) ist nicht um Doppelzählungen bereinigt. Einzelne Leitlinien können bei unterschiedlichen Recherchen identifiziert worden sein. Im Verlauf der Selektion wurden diese doppelt erfassten Quellen bereinigt.

Ergebnisse der Recherche: Trefferanzahl und ausgewertete Leitlinien

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Suchen vom 28-29.08.2012

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe (# siehe oben)	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Ausgewertete Volltexte
Leitliniendatenbanken			
AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)	#1 #2	21 30	1 [10]
G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) ^a	#1* OR #2* #3 OR #4	5 85	3 [10;61;62] ^b
NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) ^c	#3 #4	23 0	2 [61;62] ^b 0
NHS Evidence (http://www2.evidence.nhs.uk/search-and-browse)	#3 #4	418 5	2[61;62] ^b 0
Literaturdatenbanken:			
MEDLINE ^d (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	Siehe untenstehender Suchstring	112	5 [60-62;74;75] ^b

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe (# siehe oben)	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Ausgewertete Volltexte
Fachspezifische Internetseiten:			
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): http://www.ago-online.de	Einschränkung auf Leitlinien der Kommission „Mamma“ entsprechend der Suchmaske der Seite	27	5 [57;76-79]
American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org	Einschränkung auf „practice and guidelines“, danach auf „guidelines“ gem. Suchmaske der Seite 1. Clinical tools and resources / breast cancer / guideline articles 2. Clinical practice guidelines/Breast cancer 3. Clinical evidence review	1: 8 2: 10 3: 2	0
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): http://www.dgho.de	Suche unter dem Menüpunkt Onkopedia Leitlinien gem. Suchmaske der Seite (http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/) Solide Tumoren/ Mammakarzinom der Frau und Mammakarzinom des Mannes	2	1 [59]
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): http://www.krebsgesellschaft.de	Suche unter dem Menüpunkt „Leitlinien / Evidenzbasierte Leitlinien“ gem. Suchmaske der Seite; Einschränkung auf „Mammakarzinom“	1	1 [10]
European Society for Medical Oncology (ESMO) : http://www.esmo.org/	Suche nach „education&research / ESMO clinical practice guidelines / breast cancer“ gem. Suchmaske der Seite, Einschränkung bei Index auf „Breast Cancer“	3	2 [74;75]
<p>a: Für die Suche bei Guidelines International Network wurde zusätzlich der Sprache auf Englisch und Deutsch eingeschränkt.</p> <p>b: [NICE 2009a+b] wurde schon in der deutschen S3 Leitlinie [DKG 2012] berücksichtigt und wird deshalb nicht näher ausgeführt.</p> <p>c: Für die Suche beim National Guideline Clearinghouse wurden folgende Einschränkungen getätigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Publication year: 2007+2008+2009+2010+2011+2012</i> - <i>Guideline Category: Assessment of Therapeutic Effectiveness, Evaluation, Management, Technology Assessment, Treatment</i> - <i>Clinical Specialty: Oncology</i> - <i>Indexing Keywords: Treatment or Intervention; Disease or Condition</i> <p>d: Für die Suche in Pubmed (Medline) wurde folgender Suchstring verwendet und folgende Einschränkungen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>breast cancer[MeSH Terms] OR carcinomas, human mammary[MeSH Terms]: 194.717 Treffer</i> <p>es wurde zusätzlich eingeschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>humans: 186.356 Treffer</i> - <i>English and German:165.632 Treffer</i> - <i>practice guideline and guideline: 312 Treffer</i> - <i>published from 2007-2012:112 Treffer</i> 			

Die Suche erfolgte am 28. und 29.08.2012. Nach aktualisierten Versionen der einbezogenen Leitlinien wurde bis zur G-BA Beratung gezielt monatlich gesucht. Identifiziert wurden eine aktualisierte Version der ESMO und der NCCN Guideline: [8;60]

Folgende Leitlinien wurden in die Auswertung der Empfehlungen einbezogen:

- [Aebi 2011]. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- [AGO 2012a]. Zielgerichtete Substanzen. 2012.1D.
- [AGO 2012b]. Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. 2012.1D.
- [AGO 2012c]. Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie
- [AGO 2012d]. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 2012.1D.
- [AGO 2012e]. Loko-regionäres Rezidiv. 2012.1D
- [Cardoso 2012]. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- [DGHO 2011]. Mammakarzinom der Frau Leitlinie.
- [DKG 2012]. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.
- [NCCN 2012]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2012.

Seit der G-BA Beratung wurden folgende einbezogene Therapieleitlinien aktualisiert:

- [AGO 2013a] Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. 2013.1D
- [AGO 2013b] Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. 2013.1D
- [AGO 2013c] Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie Version 2013. 1D
- [AGO 2013d] Loko-regionäres Rezidiv Version 2013. 1D
- [DGHO 2013]. Mammakarzinom der Frau Leitlinie. 2013
- [NCCN 2013]. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2013.
- [Senkus 2013]. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013

Inhaltliche Zusammenfassung

Nationale S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft

In der S3-Leitlinie werden die evidenzbasierten Kernaussagen hinsichtlich der Evidenzstärke (in Anlehnung an die Oxford-Kriterien „höchstes Niveau“ von „1“ bis zu „niedrigstem Niveau“ von „5“) und Empfehlungen zusätzlich mit dem Grad („A“ oder „sollte“, „B“ oder „soll“, „0“ oder „kann“) ausgewiesen. Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf Basis von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche mit „GCP“ ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad erschließt sich bei GCP aus dem Text. [10]

Nach der deutschen S3-Leitlinie ist bei Patienten mit primärem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs die Strahlentherapie Teil des Behandlungskonzepts der Primärtherapie. [10] Ein Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße wird als lokales bzw. lokoregionäres Rezidiv definiert, das in ca. 30 % mit palliativer Zielsetzung therapiert wird. Resektabilität und HER2-Status werden als prognostische Faktoren für das lokoregionäre Rezidiv benannt. Bei Inoperabilität wird eine Empfehlung zur palliativen Radiotherapie ausgesprochen:

- „Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. (GCP)“ [10]

Zusätzlich wird ausgeführt: „Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. [10] Für den Fall der Vorbestrahlung wird der Charakter der Strahlentherapie als rein lokale Therapiemaßnahme betont: „Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert.“ [10]

Nach den Autoren der S3 Leitlinie verlängern „(b)ei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER2/neu überexprimieren, (...) Anti-HER2/neu-Substanzen (Trastuzumab und Lapatinib) sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Überlebenszeit.“ Sie führen weiter aus: „Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen.“ Eine Empfehlung für eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 wird für das metastasierte HER2-positive Mammakarzinom im Allgemeinen und nach Progression unter Trastuzumab-Therapie ausgesprochen:

- „Eine Indikationsstellung für Anti-HER2-Wirkstoffe ergibt sich bei HER2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder nach Remissionsinduktion als Monotherapie oder nach Vorbehandlung mit Taxanen bzw. Anthrazyklinen mit einem nicht kreuzresistenten Chemotherapeutikum.“ (GCP) [10]

- „Bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie sollte eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten (LoE 2b).“ [10]

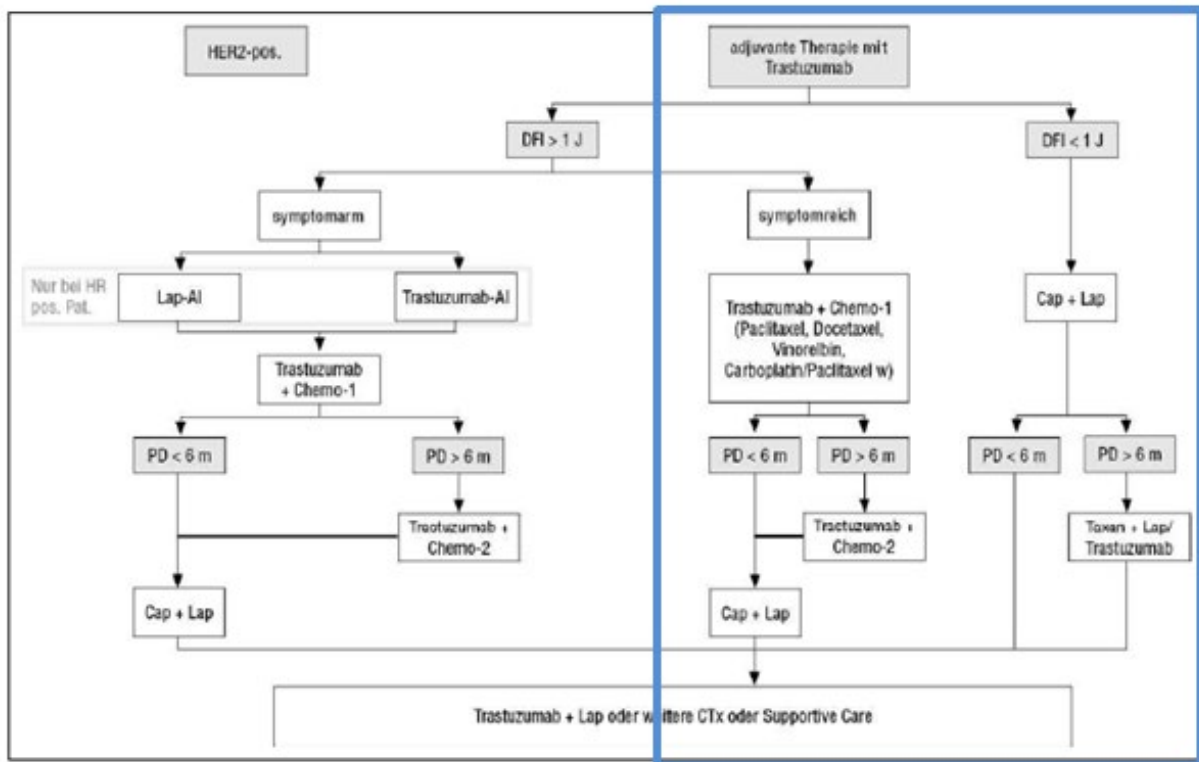


Abbildung 3-1: Therapie beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom [10]

Bedeutsam hinsichtlich der möglichen Vergleichstherapien zu Trastuzumab Emtansin ist folgende Aussage zu Lapatinib: „Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. (Geyer, CE et al. 2007).“ [10] Die Behandlung mit Capecitabin plus Lapatinib wird für das metastasierte HER2-positive Mammakarzinom nach rascher Progression unter adjuvanter Therapie mit Trastuzumab bzw. palliativer Therapie mit Trastuzumab und Chemotherapie (Taxane und andere), empfohlen (Abbildung 3-1). [10]

Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome der AGO (Version 2013.1D)

Die AGO spezifiziert ihre Empfehlungen in der Regel mit drei Kennzahlen: Angaben zum Evidenzlevel (höchstes Niveau von 1 bis niedrigstes Niveau von 5), Oxford-Empfehlungsgraden (höchster Empfehlungsgrad von A bis niedrigster Grad von D) sowie Empfehlungsgraden der AGO selbst (höchster Empfehlungsgrad ++ dann absteigend +, +/- für Einzelfälle, - und --). [80]

Für die Primärtherapie lokal fortgeschrittener Tumore empfiehlt die AGO neoadjuvante systemische Therapien (bei inflammatorisches Mammakarzinom (2b, B, ++), bei inoperablem

Mammakarzinom (1c, A, ++)) und eine Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie (adjuvant nach Mastektomie bei pT3 und T4 und wenn R0-Resektion nicht erreichbar (1a, A, ++), sowie für cN+, cT3/4a-d nach primär systemischer Therapie (2a, A, ++)) [21;63] Für das lokoregionäre Rezidiv benennt die AGO den HER2 Status als prädiktiven Faktor für therapeutische Erwägungen (2b, B, ++). Bei unwahrscheinlicher R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs und HER2-überexprimierenden Tumoren wird mit höchstem Empfehlungsgrad eine HER2-zielgerichtete Therapie (+Chemotherapie) empfohlen (1b, A, ++). [22]

Nach den Empfehlungen der AGO ist der HER2-Status ein Kriterium, von dem die Wahl des geeigneten Zytostatikums bei der Chemotherapie des metastasierten Brustkrebs abhängt (++). Bei HER2-Negativität richten sich die Empfehlungen für geeignete Chemotherapieregime danach, ob die Patientin mit Anthrazyklinen oder mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt war. Beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom richten sich die Empfehlungen nach Vorbehandlung mit Trastuzumab. [7]

In der aktuellen Leitlinie der AGO (2013) werden zwei zugelassene Therapiekombinationen für die Erstlinientherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms empfohlen. Die 2013 zugelassene Kombination Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel erhält die stärkste Empfehlung (LoE 1b, Oxford-Empfehlungsgrad A, AGO Empfehlungsgrad ++) Auch der bisher geltende Erstlinienstandard Trastuzumab plus Taxan wird weiterhin empfohlen (LoE 1b, Oxford-Empfehlungsgrad B, AGO Empfehlungsgrad +)

Nach Vorbehandlung mit Trastuzumab werden ohne Einschränkung nach ER-Status sieben therapeutische Optionen benannt, davon drei zugelassene:

- Die explizit nach Trastuzumab-Vortherapie zugelassene Kombination aus Lapatinib und Capecitabin wird mit dem höchsten Empfehlungsgrad genannt (1b, B, +).
- Wenn keine Chemotherapie möglich ist, wird die Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib empfohlen (1b, B, +).
- Für Einzelfälle wird eine Monotherapie mit Trastuzumab empfohlen (2b, B, +/-).
- Bei Vorbehandlung mit Trastuzumab wird zudem Trastuzumab Emtansin empfohlen, dies mit dem höchsten Empfehlungsgrad für diese Therapiesituation, allerdings, aufgrund der bis dato fehlenden Zulassung, nur im Rahmen einer Studienteilnahme (1b, A, +). [7]

Leitlinie der DGHO zum Mammakarzinom der Frau

In der Leitlinie der DGHO werden Empfehlungen ohne Angabe von Evidenz- und Empfehlungsstärke ausgesprochen. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren wird eine primäre systemische Therapie als Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts mit Operation, Bestrahlung sowie medikamentöser Tumorthherapie als Primärbehandlung empfohlen. Auf die

Therapie inoperabler und / oder vorbestrahlter lokoregionärer Rezidive geht die Leitlinie nicht ein. [9]

Bei Fernmetastasen ist nach der Leitlinie der DGHO der HER2-Status therapiedeterminierend. HER2-positive Patienten sollen, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie, eine Anti-HER2-Therapie erhalten. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie-Risikos soll Trastuzumab jedoch nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden. Lapatinib wird in Kombination mit Capecitabin als wirksam bei mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten beschrieben. Die Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab nach Trastuzumab-Vorbehandlung wird als wirksamer als eine Lapatinib-Monotherapie charakterisiert. [9]

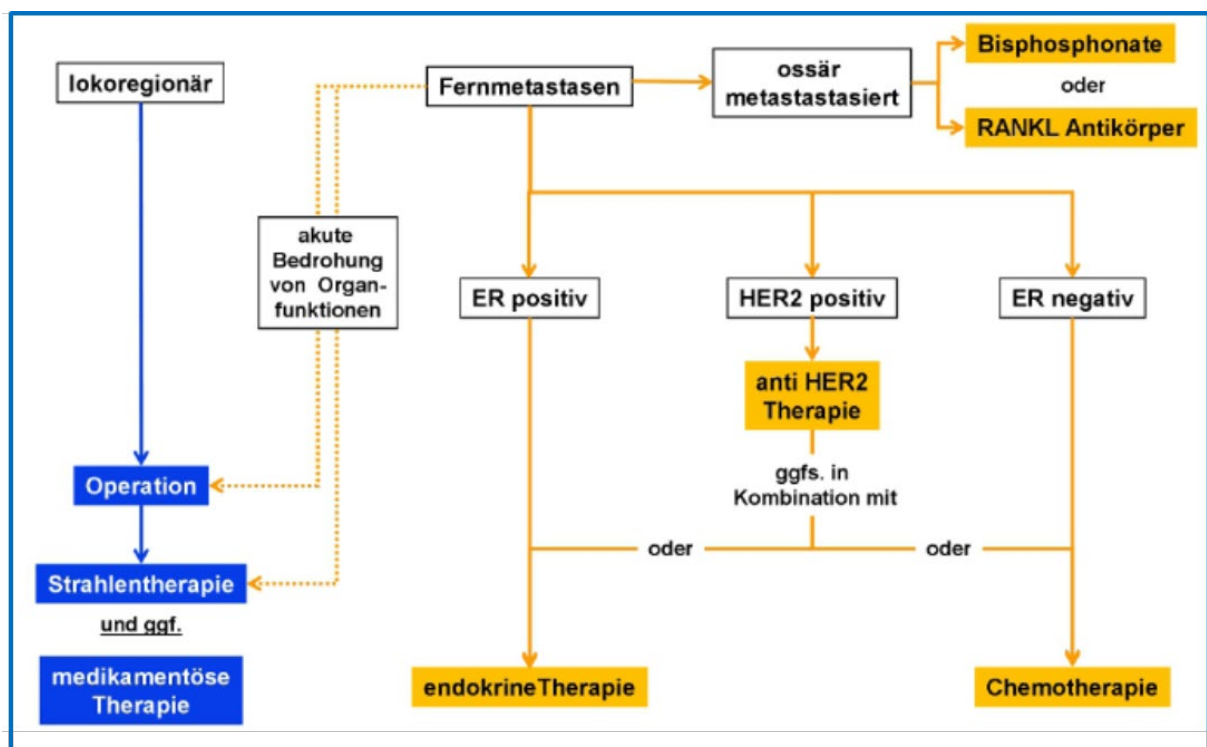


Abbildung 3-2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv und bei Fernmetastasierung laut der DGHO Leitlinie [9]

ESMO Leitlinien

Die Leitlinien der ESMO benennen für einen Teil der Empfehlungen Evidenzniveau (von I für die höchste bis V für die niedrigste Stufe) und Empfehlungsgrad (A für die höchste bis E für die niedrigste Stärke).

Für Patienten mit primär inoperablem Tumor wird eine multimodale Therapie mit primär systemischer Therapie, Operation (wenn möglich) und Strahlentherapie als Primärtherapie empfohlen. [64] Für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv, für die eine lokale Therapie mit kurativer Intention nicht mehr möglich ist (z.B. Inoperabilität, Vorbestrahlung), ist die systemische Therapie Hauptsäule der Therapie. Diese richtet sich nach der Tumorbiologie, vorheriger systemischer Therapie und der Dauer des krankheitsfreien Intervalls, Komorbidität und Präferenzen der Patienten. [8]

Die Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms wird in den Leitlinien der ESMO nach dem HER2-Status determiniert. Eine Anti-HER2-Therapie soll in Kombination mit Chemotherapie, endokriner Therapie oder alleine allen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom angeboten werden, die keine Kontraindikationen haben (I, A). Auch nach Progression soll die Folgetherapie HER2-gerichtet sein. Sowohl Lapatinib als auch Trastuzumab werden als Option nach Progression beschrieben. [8]

NCCN Leitlinie Brustkrebs

Die Empfehlungen in den Leitlinien der NCCN werden mithilfe von vier Kategorien (1A; 2A; 2B; 3) klassifiziert, die kombiniert sowohl Evidenzstärke als auch Ausmaß des Konsenses der Experten wiedergeben. Für die folgenden Empfehlungen gilt die zweithöchste Kategorie 2A.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom wird eine multimodale Therapie mit primär systemischer Therapie, Operation (wenn möglich) und Strahlentherapie als Primärtherapie empfohlen. Bei einem lokoregionären Rezidiv wird unabhängig von der Resektabilität empfohlen eine systemische Therapie zu erwägen, die sich wie die Therapie der metastasierten Erkrankung nach dem HER2-Status ausrichtet. Die Radiotherapie wird empfohlen, wenn nach vorangegangener Bestrahlung noch möglich.

Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom sollen eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie erhalten. Die Leitlinie warnt ausdrücklich vor der erhöhten Kardiotoxizität einer Kombination von Trastuzumab mit Anthrazyklinen und empfiehlt diese Kombination nicht. Nach Progression unter Trastuzumab soll nach der NCCN Leitlinie weiterhin eine anti-HER2 Therapie d.h. als bevorzugte Option Trastuzumab Emtansin oder Trastuzumab- bzw. Lapatinib-basierte Kombinationstherapien gegeben werden. Die Kombination Lapatinib und Capecitabin sowie die neu zugelassene Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab werden nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab empfohlen. [11]

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. Kadcyła[®] Fachinformation Deutschland 11.2013. 2013.
- (2) G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs; 03.04.2013. 2013.
- (3) Roche. Änderungsvorschläge, Anmerkungen und Widersprüche zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-071; 12.04.2013. 2013.
- (4) G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 6. März 2013 für die Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und Mitteilung über Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; 29.05.2013. 2013.
- (5) Roche. Änderung in der Formulierung des Anwendungsgebietes von Kadcyła[®] Schreiben an den G-BA vom 07.08.2013. 2013.
- (6) G-BA. Rückmeldung vom G-BA zur Präzisierung des Anwendungsgebietes von Trastuzumab Emtansin; Schreiben an Roche vom 28.08.2013. 2013.
- (7) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2020_Chemotherapie%20mit%20oder%20ohne%20zielgerichtete%20Substanzen%20beim%20metastasierten%20Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.
- (8) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii11-vii19.
- (9) DGHO, Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, et al. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 01.2013. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.
- (10) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.

- (11) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2013 [online] 2013. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 03.05.2013]. 2013.
- (12) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als Vergleichstherapie durch den G-BA für die Therapie mit T-DM1 beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen HER2-positiven Brustkrebs nach Progression nach Taxan und Trastuzumab. Gutachten 2013.
- (13) DKG, Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 1. Aktualisierung 2008 [online] 2008. [Aufgerufen am 17.07.2012] . 2008.
- (14) Roche. Herceptin® 150 mg Fachinformation [online] 01.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (15) Roche. Herceptin® 600 mg/5 ml Injektionslösung Fachinformation [online] 08.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.10.2013]. 2013.
- (16) Onkovis. Paclitaxel onkovis Fachinformation [online] 07.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.
- (17) Sanofi Aventis. Taxotere® 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 07.2012. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.
- (18) GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten Fachinformation [online] 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (19) Roche. Xeloda Fachinformation [online] 05.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (20) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. Journal of Clinical Oncology 1999 Sep 1;17(9):2639-48.
- (21) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2012_Neoadjuvante%20%28Primaere%29%20systemische%20Therapie.pdf [Aufgerufen am 14.10.2013]. 2013.
- (22) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Loko-regionäres Rezidiv Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2018_Loko-regionaeres%20Rezidiv.pdf [Aufgerufen am 14.10.2013]. 2013.

- (23) G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V [online] 02.2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-623/DMP-RL_2012-02-16.pdf [Aufgerufen am 07.12.2012]. 2012.
- (24) G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs Vom 17. März 2011 [online] 03.2011. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf> [Aufgerufen am 07.12.2012]. 2011.
- (25) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res.Treat* 2008 Dec;112(3):533-43.
- (26) Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
- (27) Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008 Jun;13(6):620-30.
- (28) Di LA, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 Dec 1;26(34):5544-52.
- (29) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
- (30) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- (31) Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011 Mar;12(3):236-44.
- (32) Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal

- growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013 Jun 1;31(16):1947-53.
- (33) Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann.Oncol* 2011 Jun;22(6):1308-17.
- (34) Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012 Feb;21(1):27-33.
- (35) Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J.Clin.Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5685-92.
- (36) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006 Feb 23;354(8):809-20.
- (37) Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20;27(33):5538-46.
- (38) Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20;27(33):5529-37.
- (39) Liao C, Yin F, Huang P, Cao Y, Gao F. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus trastuzumab with chemotherapy alone in HER-2-positive advanced breast cancer. *Breast J* 2011 Jan;17(1):109-11.
- (40) Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008 Oct;34(6):539-57.
- (41) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.

- (42) Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst.Rev* 2012;4:CD006243.
- (43) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
- (44) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- (45) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- (46) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N.Engl.J.Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (47) Slamon DJ, Romond EH, Perez EA. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin.Adv.Hematol.Oncol.* 2006 Mar;4(3 Suppl 7):suppl-9.
- (48) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011 Oct 5;365(14):1273-83.
- (49) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
- (50) Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2011 Dec;20(6):485-90.
- (51) Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007;7:153.
- (52) von Minckwitz G., Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur.J.Cancer* 2011 Oct;47(15):2273-81.
- (53) von Minckwitz G., Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J.Clin.Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796-804.

- (54) von Minckwitz G., Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2013 Feb;25(1):66-73.
- (55) 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.
- (56) Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anticancer Drugs* 2010 Jun;21(5):487-93.
- (57) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Zielgerichtete Substanzen Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/25_2012D_Zielgerichtet_e_Therapie.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.
- (58) AWMF. AWMF Erarbeitung von Leitlinien für die Diagnostik und Therapie-Methodische Empfehlungen "Leitlinien für Leitlinien" [online] 12.2004. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/met_hoden.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2004.
- (59) DGHO, Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 03.2011. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2011.
- (60) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2012 [online] 2012. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 12.12.2012]. 2012.
- (61) NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. Guideline No 81 [online] 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2009.
- (62) NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment NICE clinical guideline. Guideline No 80 [online] 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43312/43312.pdf> [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2009.
- (63) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: adjuvante Strahlentherapie Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2013_Adjuvante%20Strahlentherapie.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013]. 2013.

- (64) Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi7-vi23.
- (65) MMF GmbH. Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2010 und Q2/2012. 2012.
- (66) WINAPO SQL Lauer Taxe. LAUER-Taxe zu Lapatinib und Capecitabin [online] Stand 01.09.2013. [Aufgerufen am 01.09.2013]. 2013.
- (67) Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. *Deutsches Arzteblatt International* 2010 Feb 12;107(6):85-91.
- (68) Roche. Studiensuche zur Strahlentherapie bei inoperablem, lokal rezidivierendem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs; 05.2013. 2013.
- (69) EMA. Draft EPAR Kadcylla September 2013. 2013.
- (70) G-BA. Bestätigungsschreiben der Anthrazyklintherapie als ZVT beim HER2-positiven Brustkrebs; 21.06.2013. 2013.
- (71) DKG. Patientenleitlinie; Brustkrebs II Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung [online] 2011. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/186_LL_Brustkrebs_II.pdf [Aufgerufen am 15.10.2013]. 2011.
- (72) Spector NL, Blackwell KL. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009 Dec 1;27(34):5838-47.
- (73) Langeneckert A. Finales PEI Beratungsprotokoll September 2013. 2013.
- (74) Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011 Sep 1;22(suppl 6):vi12-vi24.
- (75) Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-vi30.
- (76) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Loko-regionäres Rezidiv Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/19_2012D_Loko-regionaeres_Rezidiv.pdf [Aufgerufen am 29.11.2012]. 2012.
- (77) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Version 2012. 1D [online] 03.2012. URL: <http://www.ago->

[online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/20_2012D_Endokrine_Therapie_des_metastasierten_Mammakarzinoms.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/20_2012D_Endokrine_Therapie_des_metastasierten_Mammakarzinoms.pdf) [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.

- (78) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom Version 2012. 1D [online] 2012. URL: n.a [Aufgerufen am 05.02.2012]. 2012.
- (79) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie Version 2012. 1D [online] 03.2012. [Aufgerufen am 02.05.2013]. 2012.
- (80) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: AGO-Kommission Mamma. Empfehlungen 2008 [online]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/juli2008/g_mamma_08_1_1_d_00_introduction.pdf [Aufgerufen am 15.10.2013]. 2008.

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.

Unter Brustkrebs versteht man **bösartige Tumoren des Brustdrüsengewebes**. Diese können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Vorstufen werden als in-situ-Karzinome bezeichnet (duktales Carcinoma in situ, lobuläres Carcinoma in situ). 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 invasiv duktales Karzinom ist mit 65 - 80 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms, gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom und anderen Subtypen. [1;2]

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Der Anteil von Männern an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt unter 1 %. [3] Mit 72.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebsneuerkrankung der Frau. Trotz der intensiven Bemühungen und verbesserten Optionen der Früherkennung und der therapeutischen Fortschritte in der Behandlung von Patientinnen in frühen und in fortgeschrittenen Stadien, ist der Brustkrebs zugleich die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. [4;5] Auf Basis der aktuellen Zahlen erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. [5]

Das **Brustkrebsrisiko** nimmt mit höherem Alter zu. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Jede vierte betroffene Frau ist bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. [5] 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 Hormonersatztherapie in der Postmenopause ist mit einem höheren Risiko assoziiert. Erfolgte z.B. aufgrund eines Morbus Hodgkin eine Thoraxwandbestrahlung, ist das Risiko einer solchen Patientin deutlich erhöht. Aber auch sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum gelten als Risikofaktoren. [6;7] Bei 5-10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind u.a. die Gene BRCA1 und BRCA2 zu nennen, deren Mutation risikosteigernd für die Entstehung eines Mammakarzinoms wirkt.

Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. [1;8-10]

Das **klinische Bild der Brustkrebspatientin** wird zunächst durch die lokale Symptomatik an der betroffenen Brust bestimmt. In fortgeschrittenen Stadien kommen Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden aufgrund der Metastasierung bestimmter Organe hinzu. Am häufigsten werden Fernmetastasen in der Lunge, der Leber, dem Gehirn oder den Knochen gefunden. [1] Zu den metastasenbedingten Symptomen gehören Reizhusten und Atemnot aufgrund von Lungenmetastasen oder Pleuraergüssen. Es können abdominelle Schmerzen, Ikterus, Leberinsuffizienz und Aszites auftreten. Die Patientinnen können neurologische Symptome bis hin zu Lähmungen und kognitiven Defiziten, Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen entwickeln. In Folge einer Knochenmarkskarzinose und einer dadurch reduzierten Bildung blutbildender Zellen kann es zu Anämie, zu einer durch Thrombozytopenie verursachten gesteigerten Blutungsneigung und aufgrund einer verminderten Anzahl von weißen Blutzellen zu einer erhöhten Infektionsneigung kommen. [1;11-17]

Die **Einteilung des Mammakarzinoms in 4 Stadien** erfolgt je nach Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte oder entferntere Lymphknoten und dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür sind die TNM-Klassifikation (Tabelle 3-5) und die darauf aufbauende Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (Tabelle 3-6). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose der Patientin. [18]

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [19]

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Malignität
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumordurchmesser 2 cm oder weniger
pT2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis 5 cm
pT3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
pT4	Tumor jeder Grösse mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut,
pN	Regionale Lymphknoten
pNX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillaren Lymphknoten, mindestens eine >0,2 cm oder / und pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(n) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar
pN2	Metastase(n) in 4–9 axillaren Lymphknoten, mindestens eine >0,2 cm oder Klinisch erkennbare Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axillare Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillaren Lymphknoten, mindestens eine > 0,2 cm, oder in ipsilateralen infraklavikularen Lymphknoten oder Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillaren Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillaren Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikularen Lymphknoten
pM	Fernmetastasen
pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle 3-6: UICC-Stadien für das Mammakarzinom [19]

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1mic, T1	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1 mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

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 erhoben und finden bei der Auswahl insbesondere 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 (ER) und Progesteron (PR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2 Rezeptors. [8;9;11;20;21]

Gerade die neueren Erkenntnisse der Molekularbiologie haben gezeigt, dass das Mammakarzinom keine einheitliche Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. Man versteht zunehmend, dass die klinische Heterogenität des Mammakarzinoms mit seiner biologischen korreliert. [22;23] Die bahnbrechenden Arbeiten von Perou und Sorlie haben zeigen können, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. [24;25] Diese sogenannten **intrinsischen Subtypen** werden maßgeblich über den ER-, PR- und den HER2-Status determiniert. Dabei zeigen die HER2-positiven Subtypen einen ungünstigen klinischen Verlauf. [26;27] Die Konsequenzen für die differenzierte Therapie sind noch nicht vollständig absehbar. Aber sie determinieren bereits jetzt prinzipielle Therapieentscheidungen bezüglich antihormoneller und Anti-HER2-gerichteter Therapie. [26;28]

Die **Erstdiagnose Mammakarzinom** wird in Deutschland bei etwa 90 % der Patientinnen in einem Stadium gestellt, in dem eine auf Brust und Axilla begrenzte Erkrankung vorliegt.

[1;18;29;30] Die Therapie dieser frühen Stadien strebt eine Heilung an, erfolgt also mit kurativer Zielsetzung. Sie basiert auf der operativen Entfernung des Tumors im Gesunden, in den meisten Fällen gefolgt von einer adjuvanten d.h. postoperativen Radiotherapie und einer für den spezifischen Tumortyp geeigneten adjuvanten systemischen Therapie mit Hormon-, Chemo- oder zielgerichteter Therapie. Auch das lokal fortgeschrittene inoperable Mammakarzinom wird in der Regel zunächst mit kurativem Behandlungsansatz therapiert. [8;20;31] Dabei handelt es sich um ein multimodales Vorgehen. Als Standardtherapie gilt eine neoadjuvante systemische Therapie mit nachfolgender Operation und/oder Radiotherapie. Wenn nach der multimodalen Primärtherapie keine komplette operative Entfernung des Tumors möglich ist, besteht kein kurativer Therapieansatz mehr. [31-33]

Die verbesserte Früherkennung und die Fortschritte bei der systemischen Therapie des Brustkrebses im frühen Erkrankungsstadium haben zu einer Abnahme der Brustkrebs-assoziierten Mortalität geführt. Dennoch entwickelt mehr als ein Drittel der Patienten ein Rezidiv. [32;34]

Beim **Auftreten von Fernmetastasen** besteht für die Patienten keine Aussicht mehr auf Heilung. [8;11;28;35;36] Daran konnten auch moderne Therapieregime bisher nichts grundsätzlich ändern, auch wenn deren Einsatz zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens geführt hat. [37] Patientinnen mit metastasierter Erkrankung in den USA und Europa haben ein medianes Überleben von etwa 24 Monaten und eine 5-Jahres-Lebenserwartung von 18 % - 23 %. [38;39] In Deutschland beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate laut Tumorregister München (TRM) 24,6 %. [18]

Bei **positivem Hormonrezeptorstatus** und einer eher blanden Symptomatik wird in der Regel mit einer endokrinen Therapie begonnen und erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmöglichkeiten auf eine zytostatische Therapie umgestellt. [8;11] Symptomatische Patienten und Patienten mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung werden zytostatisch therapiert. Dabei wird bei geringeren Beschwerden und langsamem Tumorwachstum eine Monotherapie einer Polychemotherapie vorgezogen. Bei ausgeprägten oder gar lebensbedrohlichen Symptomen und einem raschen Tumorwachstum erhalten die Patienten, unter Inkaufnahme stärkerer Nebenwirkungen, eine Kombinationschemotherapie. [8;11;20;28]

Für **Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom** besteht der Therapiestandard in einer zielgerichteten Therapie gegen HER2, in der Regel kombiniert mit einer zytostatischen Therapie. [8;11;20;28] Die **zuverlässige und korrekte Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2 bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom. Die häufigste Testmethode zur Bestimmung des HER2-Status ist die Immunhistochemie (IHC), bei der die Expression des HER2-Proteins auf der Oberfläche der Tumorzellen mittels einer hochspezifischen Farbreaktion nachgewiesen wird. Die Höhe der HER2-Expression wird semiquantitativ anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen bestimmt und in 0 bis 3+ kategorisiert. Bei der in situ Hybridisierung

(Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) oder Chromogen in situ Hybridisierung (CISH)) wird das Ausmaß der HER2-Genamplifikation mittels DNA-Sonden bestimmt.

Nach der aktuellen S3-Leitlinie der DKG gilt der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score „3+“ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen) oder ein positiver FISH / CISH-Test (HER2 / CEP17-Quotient $> 2,2$ oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl > 6 pro Kern) vorliegt. [8]

Der in der aktuellen S3-Leitlinie der DKG empfohlene Testalgorithmus und die Ergebnisbewertung orientieren sich an den Empfehlungen der ASCO / CAP-Leitlinien und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA. [8;40;41]

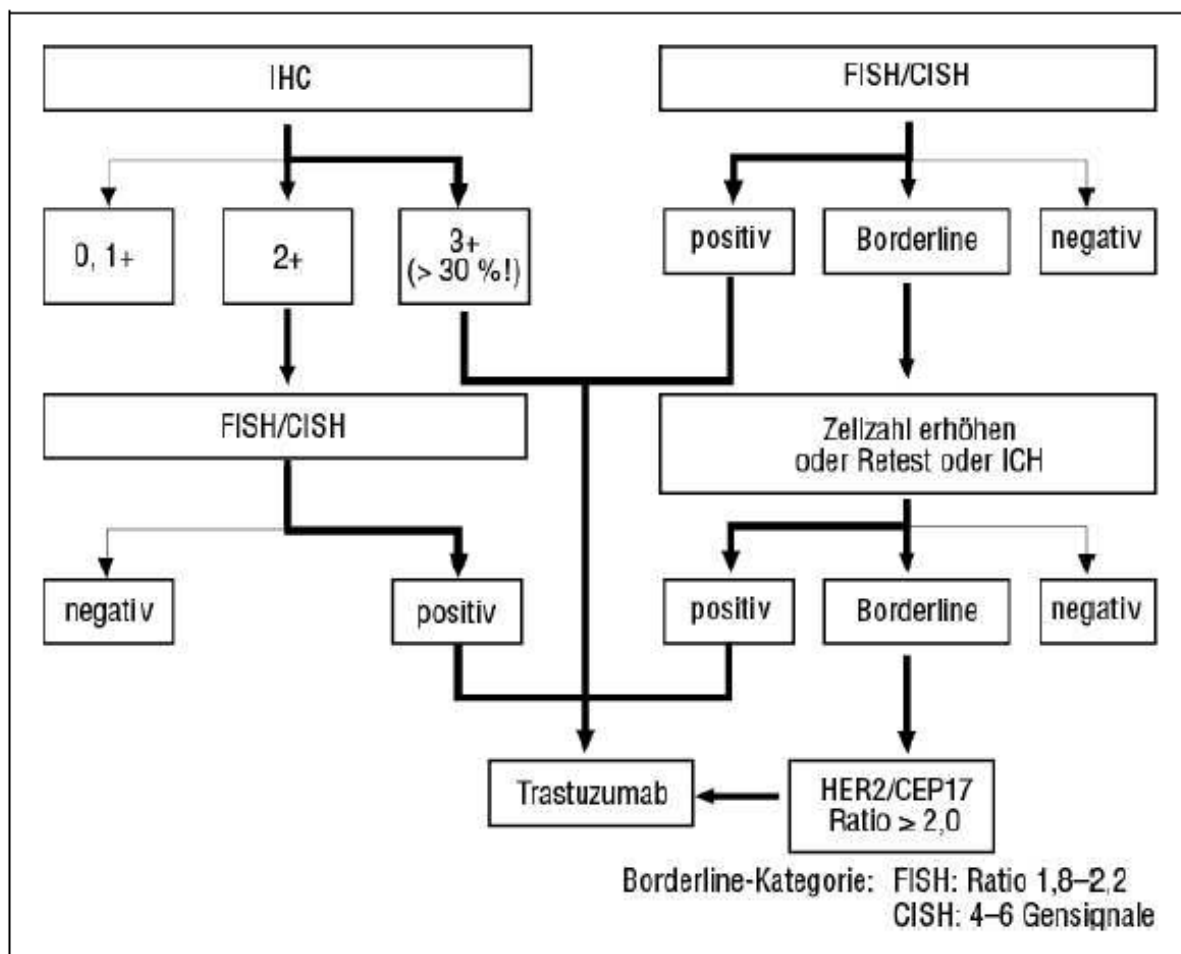


Abbildung 3-3: Aktuell empfohlener HER2-Testalgorithmus [8]

Für den initialen Test können IHC oder FISH / CISH angewendet werden. [42] 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+-Tumoren (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden („NachFISHen“) (Abbildung

3-3). Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden.

Zielpopulation

Etwa 18 - 20 % der Mammakarzinome zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors, die aufgrund der spezifischen Tumorbiologie in einer deutlich schlechteren Prognose für die Patienten resultiert. [22;41;43-46] Bei etwa einem Viertel der Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom handelt es sich um eine HER2-positive Erkrankung. [47] Gerade die Entdeckung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms hat bestätigt, dass HER2-positiver Brustkrebs eine eigenständige Erkrankung darstellt. Das auf Chromosom 17q12 gelegene Gen *erbB2* kodiert für den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2. Aus *erbB2* wird unter anderem durch Genamplifikation ein Onkogen, es kommt zu einer verstärkten Expression des Rezeptors. [22;48] Durch die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zeigen HER2-positive Tumore eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung. [22;49-54] Patienten mit HER2-positiver Erkrankung sind im Durchschnitt jünger als der durchschnittliche Brustkrebspatient oder Patienten mit HER2-negativer Erkrankung, entwickeln häufiger und schneller ein Rezidiv und sterben früher als Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom. [47;55;56] Sie haben ein bis zu 3,3fach höheres Rezidivrisiko und ihr Sterberisiko ist bis zu 6,9fach höher als für Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. [57] Dabei wurden diese Zahlen häufig bei Patienten aus der Ära vor der zielgerichteten Therapie gegen HER2 erhoben. Allerdings zeigt sich selbst in der aktuellen Auswertung des Tumorregisters München von 2013 für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch für die metastasierte Erkrankung ein schlechteres Gesamtüberleben als beim HER2-negativem Mammakarzinom. [47] Ebenso zeigen Daten des Epidemiologischen Krebsregisters des Saarlands für Patienten mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 24,6 % gegenüber 17,6 % bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. [58]

Die Expression von HER2 bietet andererseits aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie. HER2-positive Tumore können mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie wirksam behandelt werden, so dass sich der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen lässt. [41;59-70]

Eine zielgerichtete Therapie gegen HER2 ist heute Standard für die Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms. [28;61;71-77] Die zielgerichtete Therapie gegen HER2 in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie verbessert die klinischen Ergebnisse und verlängert das Gesamtüberleben von Patienten mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom signifikant. [72-85]

In der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms resultiert die Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie in einer klinisch relevanten, signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder

Taxanen signifikant verlängert. [67;69;86] Mit der im März 2013 zugelassenen Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel wurde das Sterberisiko im Vergleich zur Standardbehandlung Trastuzumab Roche plus Docetaxel noch einmal deutlich reduziert. [87]

Patienten mit primärem lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom werden in der klinischen Routine unabhängig von HER2-Status im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts behandelt, das systemische und lokale Therapieformen wie Operation und / oder Strahlentherapie beinhaltet. [31;88;89] Wenn sie nach dieser multimodalen Primärtherapie progredient werden und die Tumorerkrankung als lokal fortgeschritten und inoperabel diagnostiziert wird, liegt ein - in aller Regel vorbestrahltes - inoperables, lokoregionäres Rezidiv vor, das eine palliative systemische Therapie erfordert. [28;32;33;90]

Das metastasierte HER2-positive Mammakarzinom ist noch immer nicht dauerhaft heilbar. Bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits während der adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach deren Beendigung ein Rezidiv erleiden, wird eine primäre Insensitivität gegenüber Trastuzumab Roche angenommen, die gegen eine Erstlinientherapie mit Trastuzumab Roche spricht. [8;91-93] Ein Teil der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom spricht nicht auf die Therapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie an. Die Mehrzahl der ansprechenden Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom erleidet nach einer ersten zielgerichteten Therapie gegen HER2 Therapie eine Progression der Erkrankung und benötigt weitere Therapien.

Das Anwendungsgebiet für Trastuzumab Emtansin (T-DM1) umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. [94]

Für Roche stellen alle Patienten mit HER2-positivem inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und Progression nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan die **Zielpopulation** für T-DM1 dar, die sich über den positiven HER2-Status definiert. Die Trastuzumab-basierte Vorbehandlung und die palliative Zielsetzung der Therapie sind die weiteren Determinanten der Therapie.

Es besteht Konsens, dass in dieser Situation die zielgerichtete Therapie gegen HER2 die Basis der weiteren palliativen Behandlung darstellt. [8;11;20;28;95] Dafür steht der im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) genannten Zielpopulation, d.h. allen Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom und palliativer Therapieindikation nach Progression der Erkrankung nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan, die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin zur Verfügung.

Nach Auffassung des GBA sind für das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin vier Patientengruppen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien zu unterscheiden:

- Für Patientinnen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom (ausschließlich der Patienten mit sekundärer Operabilität nach neo-adjuvanter Chemotherapie), die unter Trastuzumab und Taxan progredient sind, sei eine Radiotherapie angezeigt.
- Für Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom mit Progress unter Trastuzumab und Taxan, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind, sei eine Kombinationstherapie mit Lapatinib und Capecitabin indiziert.
- Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und Progress unter Trastuzumab und Taxan, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind, seien mit Anthrazyklinen zu behandeln.
- Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und Progress unter Trastuzumab und Taxan, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind und einer Kontraindikation für eine Anthrazyklinbehandlung, könnten mit patientenindividuell bestimmter Therapie wie z.B. Trastuzumab als Monotherapie oder anderen nicht HER2-gerichteten Therapien behandelt werden.

Eine Aufteilung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) in Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom in differenziert zu behandelnde Teilpopulationen bildet nach Auffassung von Roche keine nach dem Stand der aktuellen medizinischen Erkenntnis in der klinischen Realität existierenden Teilpopulationen ab.

- **Progredientes, vorbehandeltes lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom:** Klinisch unterscheiden sich Patienten mit HER2-positivem inoperablem, lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom nicht. Bei einer Progression von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Chemotherapie und Trastuzumab und Inoperabilität, wie es das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin beschreibt, handelt es sich um ein inoperables lokoregionäres Rezidiv und damit um eine palliative Therapiesituation analog der metastasierten Erkrankung. [28;32;90] Die Strahlentherapie dient in diesem Falle, sofern aufgrund der bereits verabreichten Strahlendosis im Rahmen der erfolgten multimodalen Primärtherapie überhaupt noch möglich, der lokalen Palliation. [28;90]
- **Anthrazyklinvorbehandlung:** Nicht alle Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom sind mit Anthrazyklinen vorbehandelt. Anhand dieses Kriteriums kann jedoch keine Unterscheidung klinisch distinkter Patientengruppen vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Anthrazyklintherapie kann aus verschiedenen Gründen erfolgt sein. Zum einen könnten bei den Patienten zum Zeitpunkt der Entscheidung Kontraindikationen gegen die Therapie mit Anthra-

zyklen vorgelegen haben wie z.B. schwere kardiale Vorerkrankungen. Allerdings richtet sich die Entscheidung für oder gegen eine Therapie von Patienten mit Mammakarzinom mit Anthrazyklinen im Krankheitsverlauf und insbesondere in der adjuvanten Therapie nicht ausschließlich nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline. [8;11;20;28;96] So kann z.B. in der adjuvanten Therapie zur Vermeidung potentieller Langzeittoxizitäten, wie Kardiomyopathien oder Leukämien, eine bewusste Entscheidung für eine anthrazyklinfreie Kombination getroffen worden sein. Im Gegensatz zum HER2-negativen Mammakarzinom ist es für die Empfehlungen zur palliativen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms jedoch nicht relevant, ob die Patienten mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind oder nicht. Der HER2-Status ist der entscheidende prognostische und prädiktive Marker der Erkrankung „HER2-positives Mammakarzinom“. [8;11;20;28;83] Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Trastuzumab Roche konnte auch für die Patienten nachgewiesen werden, die zuvor kein Anthrazyklin erhalten hatten. Eine Anthrazyklin-basierte Therapie alleine war nicht so wirksam wie die Therapie mit Trastuzumab Roche und Anthrazyklin. Unter der Kombination mit Anthrazyklinen und Trastuzumab Roche traten bei 27 % der Patienten unerwünschte kardiale Ereignisse auf. [69] Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis verbietet sich die Kombination aufgrund der überlappenden kardialen Toxizität. [8;97]

Sämtliche Leitlinien richten ihre Behandlungsempfehlungen für die kurative und die palliative Therapie des Mammakarzinoms nach dem HER2-Status aus. [8;11;20;28;95] Die Leitlinien empfehlen, ungeachtet der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen, eine Trastuzumab-basierte Erstlinientherapie. [8;11;20;28;95] Auch nach Progression unter Trastuzumab ist die Anti-HER2-Therapie Basis der weiteren Behandlung. [8;20;28;95] Chemotherapien werden in diesem Zusammenhang generell als zusätzliche mögliche Therapieoption empfohlen, nicht als Grundlage der weiteren Therapie. [8;11;20;28;95]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Für Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom gilt eine palliative Therapieindikation. Diese besteht auch für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom, das nach einer vorangegangenen in der Regel multimodalen Therapie progredient

wird und inoperabel ist. In der Regel bilden systemische Therapien die Grundlage der palliativen Therapie dieser Patienten. Die Strahlentherapie dient dabei, sofern aufgrund der bereits verabreichten Strahlendosis im Rahmen der erfolgten multimodalen Primärtherapie überhaupt noch möglich, der zusätzlichen lokalen Kontrolle. Eventuell werden ergänzend zur systemischen Therapie auch palliative operative Maßnahmen wie z.B. die Metastasen-chirurgie angewandt. [20;28;90]

Ziel der palliativen Therapie ist es, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern, die Lebensqualität zu erhalten sowie die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und im Idealfall das Leben der Patienten zu verlängern. Therapieentscheidungen in der palliativen Situation sind das Ergebnis einer mitunter schwierigen Nutzen-Risikoabwägung von zu erwartender Wirksamkeit und den zu erwartenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten. Dabei kann die Lebensqualität der Patienten sowohl durch eine Progression der Tumorerkrankung und der damit verbundenen zunehmenden Tumorsymptomatik als auch durch unerwünschte Wirkungen einer bestimmten Therapie beeinträchtigt werden.

Das HER2-positive Mammakarzinom ist eine eigenständige Erkrankung mit einer deutlich schlechteren Prognose für die betroffenen Patienten aufgrund der spezifischen, durch die Überexpression von HER2 bedingten Tumorbiologie. Eine aggressive Erkrankung, wie sie das HER2-positive Mammakarzinom darstellt, erfordert eine spezifische systemische Therapie. [8;20]

Die zielgerichtete Therapie gegen HER2 hat die Prognose für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom grundlegend verändert. Die Gültigkeit des **Therapieprinzips zielgerichtete Anti-HER2-Therapie** wurde für das gesamte Kontinuum der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms nachgewiesen. [72-78;80-83;98-101]

Bei HER2-Positivität ist eine **zielgerichtete Therapie gegen HER2 Basis der Behandlung**. [8;11;20;28;95] Zytostatische Therapien stellen zusätzliche Kombinationspartner dar. Dies gilt auch bei Progression nach vorangegangener Anti-HER2-Therapie. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen nach Progression unter Trastuzumab Roche die weitere Anti-HER2-Therapie als Basis der weiteren Behandlung. [8;20;28;95] Präklinische und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Tumore von Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung auch nach Vorbehandlung mit Trastuzumab Roche weiter HER2 überexprimieren und die Funktionalität von HER2 unverändert ist. [102;103] Bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits während der adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach deren Beendigung ein Rezidiv erleiden, wird eine primäre Insensitivität gegenüber Trastuzumab Roche unterstellt, die gegen eine weitere Therapie mit Trastuzumab Roche spricht. [8;91-93] Die S3-Leitlinie der DKG definiert als systemische Therapie des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms bei Progression der Erkrankung nach weniger als 6 Monaten nach adjuvanter Therapie mit Trastuzumab die Kombination Lapatinib und Capecitabin als adäquate Erstlinientherapie. [8]

Die gemeinsame Phase-III-Studie der German Breast Group (GBG 26) und der Breast International Group (BIG 03-05) untersuchte den Stellenwert einer Trastuzumabgabe über den Progress hinaus (treatment beyond progression, TBP). Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom und Progression der Erkrankung unter Trastuzumab Roche erhielten eine Chemotherapie mit Capecitabin oder Capecitabin in Kombination mit Trastuzumab Roche. Die weitere Therapie mit Trastuzumab Roche resultierte in einer Verlängerung der Zeit bis zur Progression (TTP) von 6,6 auf 8,2 Monate (HR = 0,69; 95 % KI [0,48; 0,97]; p = 0,0338). [104] Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 20,6 Monaten für die Capecitabin-Monotherapie und bei 24,9 Monaten für die Kombination mit Trastuzumab Roche (HR = 0,94; 95 % KI [0,65; 1,35]; p = 0,73). Eine explorative Analyse zeigte, dass Patienten, die auch nach erneuter Progression weiter eine Anti-HER2-Therapie erhielten, nach der zweiten Progression länger lebten als die, die keine weitere Anti-HER2-Therapie erhalten hatten. [101] Die Verträglichkeit beider Therapieoptionen war vergleichbar mit einer Inzidenz von Grad 3/4-Toxizitäten von 66 % für Capecitabin und 64 % für Capecitabin plus Trastuzumab Roche. Insgesamt traten am häufigsten Hautveränderungen (77 % vs. 81 %), Fatigue (53 % vs. 46 %), Diarrhoe (41 % vs. 47 %), Anämie (45 % vs. 64 %), sensorische Neuropathie (27 % vs. 35 %) und Mokusitis (24 % vs. 27 %) auf. [104] Eine Auswertung zur Lebensqualität liegt nicht vor. Die hohe Akzeptanz dieser Therapieoption in der klinischen Realität trotz fehlender Zulassung und zeigt den hohen Bedarf für therapeutische Optionen bei Progression nach Trastuzumab-basierter Therapie. [20;28;95;105;106]

Für **Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab Roche** liegt seit kurzem eine Zulassung für die Therapie von Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung vor, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft. [107] In die Zulassungsstudie wurden Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom aufgenommen, die vorher mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt worden waren und die unter der letzten Therapie mit Trastuzumab Roche progredient waren. Die Patienten hatten im Median 3 vorangegangene Therapien mit Trastuzumab Roche gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten. [107-109] Die Kombination aus Trastuzumab Roche und Lapatinib war wirksamer als die Lapatinib-Monotherapie. Das progressionsfreie Überleben lag mit der Kombination bei 12,1 Monaten vs. 8,1 Monaten für Lapatinib (HR = 0,73; 95 % KI [0,57; 0,93]; p = 0,008), das Gesamtüberleben bei 14,0 vs. 9,5 Monaten (HR = 0,74; 95 % KI [0,57; 0,97]; p = 0,026). [107] Die Verträglichkeit der Kombination Lapatinib plus Trastuzumab Roche und der Lapatinib-Monotherapie war insgesamt vergleichbar. Am häufigsten traten Diarrhö (60 % vs. 48 %), Hautausschlag (22 % vs. 29 %), Übelkeit (28 % vs. 28 %) und Fatigue (21 % vs. 19 %) auf. Diarrhö trat signifikant häufiger im Kombinationsarm auf. In der Auswertung der Lebensqualität zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Armen. [108;110]

Die Zulassung für die **Kombination aus Lapatinib und Capecitabin** beschränkt sich nicht auf Hormonrezeptor-negative Patienten. [107] In der Zulassungsstudie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen, die nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab Roche

progredient waren. Verglichen wurde die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin mit einer Capecitabin Monotherapie. Eine geplante Interimanalyse der Zulassungsstudie für Lapatinib zeigte unter Lapatinib und Capecitabin eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression (TTP) (HR = 0,57; 95% KI [0,43-0,77]; p = 0,001). Die mediane TTP betrug 8,4 Monate für die Kombination und 4,4 Monate für die Therapie mit Capecitabin alleine.

Die Rekrutierung neuer Patienten in die Studie wurde daraufhin gestoppt. Patienten, die mit Capecitabin Monotherapie behandelt worden waren, wurde zusätzlich die zielgerichtete Therapie gegen HER2 mit Lapatinib angeboten. [100] In der finalen Wirksamkeitsanalyse zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben (HR = 0,87; 95 % KI [0,70-1,08]; p = 0,206). In der ITT-Analyse hatten Patienten im Kombinationsarm ein medianes Überleben von 75 Wochen (entsprechend etwa 17,3 Monaten) und Patienten im Capecitabin-Arm von 64,7 Wochen. [99] Die häufigsten unerwünschten Ereignisse für die Kombinationstherapie Lapatinib plus Capecitabin und für Capecitabin waren Diarrhoe (60 % vs. 39 %), Hand-Fuß-Syndrom (49 % vs. 49 %), Übelkeit (44 % vs. 42 %), Erbrechen (26 % vs. 24 %), Fatigue (18 % vs. 27 %) und Hautausschlag (27 % vs. 15 %). [100] Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Armen bezüglich der Lebensqualität. [111]

Mit dem **Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin** steht nach Progress auf eine vorangegangene HER2-gerichtete Therapie nun eine neue zielgerichtete Therapie gegen HER2 zur Verfügung. Die zielgerichtete, antikörperbasierte Therapie gegen HER2 wird durch den selektiven zytotoxischen Angriff auf die HER2-positiven Zielzellen ergänzt. [94;112]

- Mit T-DM1 wurde das **Mortalitätsrisiko** um 32 % reduziert. Das **Gesamtüberleben** der Patienten war im Median 5,8 Monate länger als unter Lapatinib und Capecitabin: medianes Gesamtüberleben 25,1 vs. 30,9 Monate. [113-116]
- Mit T-DM1 wurde das **progressionsfreie Überleben** im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin statistisch signifikant verlängert: Medianes PFS 9,6 Monate vs. 6,4 Monate. [113;115-117]
- Unter T-DM1 zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der **Lebensqualität** gegenüber der zugelassenen Standardtherapie Lapatinib und Capecitabin: Die Zeit bis zur Symptomprogression (gemessen mittels FACT-B TOI PFB) war im T-DM1 Arm im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin um 2,5 Monate länger. [113;118]
- Die Therapie mit T-DM1 wurde **besser vertragen** als Lapatinib und Capecitabin: Unter Lapatinib und Capecitabin wurde bei 59,6 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 3 oder höher beobachtet – im Vergleich zu 44,5 % unter T-DM1. Des Weiteren wurden Therapieabbrüche unter T-DM1 signifikant seltener beobachtet als unter Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (7,1 % vs. 12,3 % Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE). [113-116;118]

Damit konnte in der Zulassungsstudie EMILIA für die palliative Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan für T-DM1 im Vergleich zur zugelassenen Anti-HER2-Therapie Lapatinib und Capecitabin eine

überlegene Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit nachgewiesen werden. Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass die Therapie mit T-DM1 in einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der zugelassenen Standardtherapie resultierte.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Handelsname: Kadcyła[®]) ist wie folgt definiert:

Kadcyła ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder

- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder
- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ [94]

Das Anwendungsgebiet schließt daher Patienten aus, welche keine Vorbehandlung gegen ihren **lokal fortgeschrittenen oder metastasierten** Brustkrebs erhalten haben. Dies beinhaltet insbesondere auch Patienten welche zuvor ausschließlich gegen Brustkrebs im **frühen Stadium** behandelt wurden (außer ein Rezidiv entwickelte sich während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung).

Wesentlich ist zudem, dass sich die Bezeichnung „metastasierter Brustkrebs“ in diesem Zusammenhang auf den palliativ behandelten, gemäß UICC-Klassifikation dem Stadium IV zugeschriebenem, Brustkrebs mit Fernmetastasen bezieht. [19]

Brustkrebs wird bei Männern sehr selten diagnostiziert. In den Jahren 2007 und 2008 wurden in Deutschland insgesamt nur jeweils 520 Neudiagnosen bei Männern verzeichnet; dies entspricht weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neudiagnosen. [5] Deshalb werden männliche Patienten in den folgenden Ausführungen und zur Berechnung der Anzahl erkrankter Personen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vernachlässigt.

Prävalenz des inoperablen lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses

In Deutschland lag Ende 2008 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurück liegt) für Brustkrebs bei ca. 273.000 erkrankten Frauen (Tabelle 3-7). Das RKI schätzt, dass dieser Wert im Jahr 2012 auf 300.900 Fälle angestiegen ist. [5] Altersgruppenspezifische Prävalenzen werden vom RKI nur bis 2004 berichtet. [6] [Es ist davon auszugehen, dass diese nicht mehr zutreffen, da die altersspezifischen Brustkrebsinzidenzen u.a. infolge des deutschlandweit eingeführten Mammographiescreenings und den resultierenden höheren Diagnoseraten in den letzten Jahren kontinuierlich stiegen. [5]

Tabelle 3-7: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 [5]

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	520	66.490	520	71.660	600	74.500
rohe Erkrankungsrate ¹	1,3	158,4	1,3	171,1	1,5	180,0
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	0,9	114,4	1,0	123,1	1,0	124,7
mittleres Erkrankungsalter ³	69	66	68	65		
Sterbefälle	249	16.780	136	17.209		
rohe Sterberate ¹	0,6	40,0	0,3	41,1		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,5	24,3	0,2	24,6		
5-Jahres-Prävalenz	1.800	260.000	1.900	273.000	2.100	300.900
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			63 (52-64)	78 (75-79)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴			76 (61-77)	86 (83-87)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Zur Bestimmung der für das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) relevanten Patientenzahlen sind Angaben zur Häufigkeit der metastasierten und lokal fortgeschrittenen inoperablen Erkrankungen erforderlich. Jedoch liefern weder die Berichte des RKI noch die der epidemiologischen Krebsregister stadienspezifische Prävalenzen. Folglich liegen keine hinreichend aktuellen und spezifischen Prävalenzdaten zur Bestimmung der T-DM1-Zielpopulation vor.

Inzidenz des inoperablen lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) liefert die aktuellsten Zahlen zur Brustkrebs-Inzidenz und verzeichnete im Jahr 2010 insgesamt 68.710 neu-erkrankte Patientinnen in Deutschland. [119] Das Mammographiescreening dürfte - ähnlich wie bei der Prävalenz – zunächst zu einem weiteren Anstieg der Inzidenzrate führen. [120]

Bei Frauen ist die Altersgruppe der 65-69-jährigen am stärksten von Brustkrebs-Neuerkrankungen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2008 bei 65 Jahren (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8). [5;119]

Der Anteil der im metastasierten Stadium diagnostizierten Brustkrebs-Neuerkrankungen, wird in den Leitlinien des NICE bzw. der ESMO mit 5 % bzw. mit 4 %-6 % angegeben. [28;121] Für Daten aus Deutschland liefern das Tumorregister München (TRM) sowie das Krebsregister Schleswig-Holstein (KSH) qualitativ hochwertige Angaben (eine detailliertere Beschreibung der weiteren Selektion der Daten findet sich im Kapitel 3.2.6 „Informationsbeschaffung“). Das TRM veranschlagt einen Wert von 7,4 % für den Anteil der im metastasierten Stadium neudiagnostizierten Patientinnen (Auswertung über den Zeitraum 1998-2011; Berechnung exklusive Fälle ohne Stadienangaben). Dieser Wert ist mit den Angaben des KSH mit 6,7 % vergleichbar (Auswertung für das Jahr 2008; Berechnung exklusive Fälle im Stadium 0 oder ohne Stadienangaben). [18;29]

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

Tabelle 3-8: Geschätzte altersspezifische Brustkrebs Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000) für Deutschland[119]

Altersgruppe: von.... bis einschl.... Jahre	2008				2009				2010			
	männlich		weiblich		männlich		weiblich		männlich		weiblich	
	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹	Fallzahl	Rate ¹
0-4	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
5-9	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
10-14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
15-19	0	0,00	4	0,20	0	0,00	2	0,10	0	0,00	4	0,21
20-24	0	0,00	35	1,46	0	0,00	24	1,00	0	0,00	39	1,62
25-29	0	0,00	238	9,68	0	0,00	241	9,79	0	0,00	225	9,21
30-34	0	0,00	653	28,15	0	0,00	647	27,81	4	0,18	620	26,23
35-39	7	0,22	1.689	59,11	9	0,32	1.688	63,24	4	0,17	1.526	60,64
40-44	13	0,36	3.886	112,01	11	0,30	3.833	112,85	17	0,50	3.808	115,46
45-49	17	0,50	6.093	182,34	19	0,55	6.156	180,22	19	0,54	6.177	178,47
50-54	35	1,18	7.202	247,73	28	0,94	7.735	260,90	13	0,42	7.513	247,02
55-59	41	1,56	8.120	302,57	41	1,53	8.202	300,83	56	2,08	7.520	273,45
60-64	86	4,14	8.715	404,24	67	3,20	8.685	400,49	76	3,44	7.729	339,56
65-69	98	3,91	12.081	443,67	117	4,87	11.271	432,84	96	4,31	9.487	394,50
70-74	82	4,08	7.768	328,67	116	5,44	8.056	322,67	109	4,89	8.150	313,94
75-79	44	3,41	5.579	319,09	63	4,85	6.009	343,22	87	6,36	6.023	333,57
80-84	44	5,74	4.939	337,28	39	4,81	4.937	336,60	50	5,80	4.764	324,74
85+	37	8,00	4.840	369,83	20	4,04	5.002	370,09	28	5,51	5.123	366,86
Total/Rohe Rate	503	1,32	71.843	172,21	530	1,39	72.487	174,24	560	1,48	68.710	165,20
¹ Raten pro 100.000 Einwohner												

Das Indikationsgebiet von Trastuzumab Emtansin beinhaltet nebst Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs auch Patientinnen mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren zu deren Häufigkeit jedoch keine verlässlichen Zahlen für Deutschland vorliegen. [122] Angaben des „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)“-Programmes des National Cancer Institutes, USA, zeigen aber, dass bei nur 5,8 % der Patienten in den USA mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs keine Operation durchgeführt wurde. [123] Es kann deshalb angenommen werden, dass ca. 94 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs operiert werden und sich nicht im Anwendungsgebiet von T-DM1 befinden.

Mortalität des inoperablen lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses

Insgesamt ist Brustkrebs nicht nur die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen in Deutschland, sondern verursacht auch die meisten krebsbedingten Todesfälle. [5] Im Jahr 2011 waren dies 17.815 Todesfälle bei Frauen. [124] Im metastasierten Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit ca. 2-3 Jahre. [18;47] Trotz dieser schlechten Prognosen zeigen Daten des TRM selbst 10 Jahre nach Diagnose eines metastasierten Brustkrebs eine relative Überlebensrate von 11,5 % (Tabelle 3-9).

Zum Überleben von Patientinnen mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs liegen keine robusten Daten vor.

Tabelle 3-9: Überleben für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [18]

Forts. Jahre	pT_N_M1 n=1534	
	beob. %	rel. %
0	100.0	100.0
1	71.0	72.6
2	51.7	53.9
3	38.9	41.3
4	29.8	32.2
5	22.4	24.6
6	17.9	20.1
7	14.1	16.0
8	11.9	13.6
9	11.1	13.0
10	9.5	11.5
11	8.0	9.5
12		
13		
14		

Tabelle 3-9 zeigt beobachtete und relative Überlebensraten von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Die beobachtete Überlebensrate unterscheidet nicht zwischen krebsbedingtem und nicht-krebsbedingtem Versterben. Die relative Überlebensrate wird durch die Division der absoluten Rate durch die erwartete Überlebensrate einer vom Brustkrebs nicht betroffenen Population berechnet und widerspiegelt somit das ausschließlich brustkrebsbedingte Versterben.

Geschätzte Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs“

Wie oben beschrieben, ließ sich die Anzahl der Brustkrebs- Patientinnen im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) nicht direkt aus den verfügbaren Daten zur Brustkrebshäufigkeit herleiten. Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Mortalitäts- und Inzidenzdaten erstellt. [125]

Als grundsätzliche Annahme wurde vorausgesetzt, dass alle an Brustkrebs verstorbenen Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung eine palliative Therapie erhielten. Registrierte Brustkrebstodesfälle repräsentierten somit die im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) enthaltenen Patientinnen mit metastasiertem und inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, aber auch weitere Brustkrebs-Manifestationen mit tödlichem Ausgang. Da dieses Vorgehen auch Patienten mit Erkrankungsformen einschließt, die nicht im Anwendungsgebiet von T-DM1 enthalten sind, führt dieser Ansatz prinzipiell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

Zunächst wurde aus den Daten des Statistischen Bundesamtes zur weiblichen Bevölkerung und der Brustkrebstodesfälle in Deutschland die brustkrebsbedingte Mortalitätsrate pro Jahr und Altersgruppe für die Jahre 2002 – 2011 berechnet. [4;124]

Die altersgruppenspezifischen Mortalitätsraten wurden anschließend für die Jahre 2012-2021 linear extrapoliert und, um die absoluten Sterbefälle zu berechnen, mit den entsprechenden, vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahlen multipliziert. [4;126]

Da die mediane Überlebensdauer bei metastasiertem Brustkrebs ca. 2-3 Jahre beträgt (Tabelle 3-9), kann näherungsweise angenommen werden, dass die palliative Behandlung der erfassten Brustkrebs-Sterbefälle im Mittel zwei Jahre zuvor beginnt. [18;47] Aus der Vorverschiebung der Sterbefälle um 2 Jahre auf der Zeitachse ergab sich somit die Zahl der neu palliativ behandelten Brustkrebsfälle. Mangels aktueller Daten zum Überleben von Patientinnen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs wurde für sämtliche palliativ behandelte Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von 2 Jahren angenommen.

Entsprechend des Anwendungsgebiets von Trastuzumab Emtansin sind ausschliesslich HER2-positive Patientinnen zu berücksichtigen. Das TRM lieferte hierzu die einzige qualitativ hochwertige, öffentlich zugängliche Übersicht über den HER2-Status in verschiedenen Jahrgangskohorten. Gemäß dieser Angabe weisen 25,5 % der Frauen im Stadium des metastasierten Brustkrebses einen HER2-positiven Status auf. [47] Diese Zahl korrespondiert mit Angaben des NICE, welches einen Anteil von 25 % veranschlagt. [121]

Die Auswertungen des TRM zeigten für den metastasierten Brustkrebs verhältnismäßig hohe relative 10-Jahres-Überlebensraten von 11,5 % (Tabelle 3-9). Es ist anzunehmen, dass langzeitüberlebende Patientinnen oft an anderen Ursachen als ihrem Brustkrebs versterben. Deshalb wurde näherungsweise unterstellt, dass 11,5 % der Patientinnen an nicht-brustkrebs-

bedingten Ursachen versterben und nur 88,5 % der palliativ behandelten Patienten durch die registrierten Brustkrebs-Sterbefälle erfasst werden. Die Schätzung der Zielpopulation wurde deshalb auf 100 % hochgerechnet. Damit wurde für das Jahr 2014 eine geschätzte Anzahl von 4.883 neu palliativ behandelten Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs berechnet.

Wie erwähnt schließt das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs aber ausschließlicher Vorbehandlung gegen Brustkrebs im frühen Stadium aus (außer das Rezidiv entwickelt sich während oder innerhalb von sechs Monaten nach Ende der adjuvanten Behandlung). Mangels entsprechender Daten, kann dieser Sachverhalt hier nicht berücksichtigt werden, was tendenziell zu einer weiteren Überschätzung der Zielpopulation beiträgt.

Ebenso soll T-DM1 Patientinnen mit Erstdiagnose im metastasierten Stadium erst nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan verabreicht werden. Diese Patientinnen können also nicht mit T-DM1 behandelt werden sofern sie vor Beginn der Zweitlinientherapie versterben. Die geschätzte Anzahl dieser Patientinnen muss deshalb von der oben berechneten Population abgezogen werden. Hierzu wurde zunächst die Anzahl der Patientinnen berechnet, deren Erstdiagnose im Stadium des metastasierten Brustkrebses erfolgt.

Zu diesem Zweck wurden die altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenzraten aus den Jahren 2003-2010, wie vom GEKID veranschlagt, bis 2019 linear extrapoliert und anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2011-2019 zu berechnen. Dies ergab insgesamt 80.424 Neuerkrankungen im Jahr 2014.

Ungefähr 7,4 % der neudiagnostizierten Patientinnen weisen einen Brustkrebs im metastasierten Stadium auf und bei etwa 25,5 % dieser Patientinnen ist von einem HER2-positiven Brustkrebs auszugehen. [18] Somit wären im Jahr 2014 geschätzte 1.518 HER2-positiv Neuerkrankungen im metastasierten Stadium zu erwarten.

Beim metastasierten Brustkrebs trifft nach Erstlinientherapie eine Progression der Erkrankung im Median nach 12-18 Monaten ein. [91] Die vom TRM veranschlagten 1-Jahres Überlebensraten beim HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs betragen 83,4 %. Somit kann der Anteil der im metastasierten Stadium diagnostizierten Patientinnen, welche vor Beendigung ihrer Erstlinientherapie versterben und somit nicht mehr für eine Therapie mit T-DM1 in Frage kommen, auf 16,6 % geschätzt werden. [47] Dies entspricht 252 Patientinnen welche von den 4.883 neu palliativ behandelten Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs abgezogen werden müssen.

Anhand des epidemiologischen Modells sind somit 4.631 Brustkrebs-Patientinnen im Jahr 2014 zu erwarten, die für eine Therapie mit T-DM1 in Frage kämen (Tabelle 3-11). [125]

Bei der Berechnung der Zielpopulation ergaben sich Unsicherheiten, die durch Modellszenarien quantifiziert wurden (d.h. durch Angabe einer Spannbreite für die Größe der Ziel-

population). Zur Berechnung der geschätzten Unter- / Obergrenze der T-DM1-Zielpopulation wurden unterschiedliche Parameterwerte, wie in Tabelle 3-10 beschrieben, variiert:

Tabelle 3-10: Unsicherheitspanne der Größe der T-DM1-Zielpopulation

Schätzung	% 10Jahres-Überleben	% HER2+	Inzidenz Rate	% mBC	Zielpopulation 2014
Obergrenze	13,5	30,5	RKI	6,4	5.724
Punktschätzer	11,5	25,5	GEKID	7,4	4.631
Untergrenze	9,5	20,5	GEKID	8,4	3.609

% 10 Jahres-Überleben: 10-Jahres-Überlebensrate (als Annäherung verwendet für den Anteil der Patientinnen mit nicht-brustkrebsbedingtem Versterben).
 % HER2+: Anteil der Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren.
 Inzidenz Rate: Verwendete Quelle zur Berechnung der Brustkrebs-Inzidenz.
 % mBC: Anteil der im metastasierten Stadium neuerkrankten Patientinnen.
 Zielpopulation. 2014: Geschätzte T-DM1-Zielpopulation im Jahr 2014.
 Detaillierte Begründung der Unsicherheitsspannen sind im technischen Dokument in Modul 5 dargestellt. [125]

Damit ergab sich für die Zielpopulation von T-DM1 für 2014 eine Unter- / Obergrenze von 3.609 bzw. 5.724 Patientinnen in Deutschland.

Da trotz der zuvor beschriebenen Unsicherheiten die kommunizierten Werte die bestmögliche Evidenz widerspiegeln, wurde der (mittlere) Wert von 4.631 Patientinnen für die Berechnung des Versorgungsanteils weiterverwendet. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dossiers enthalten. [125]

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

Tabelle 3-11: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2002-2019

Jahr	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Absolute Brustkrebssterblichkeit (beobachtete Zahlen) ^a	17.173	17.592	17.455	17.286	16.780	17.209	17.066	17.466	17.815
Neu palliativ behandelter Brustkrebs (inkl. mBC und inoperabler lokal fortgeschrittener Brustkrebs) ^b	17.455	17.286	16.780	17.209	17.066	17.466	17.815	17.145	17.071
Berücksichtigung Patientinnen mit nicht-brustkrebsbedingtem Versterben ^c	19.723	19.532	18.960	19.445	19.284	19.736	20.130	19.372	19.290
Patientinnen mit HER2+ Brustkrebs (25,5 %) ^d	5.029	4.981	4.835	4.959	4.917	5.033	5.133	4.940	4.919
Beobachtete und prognostizierte Neuerkrankungen ^e	59.045	60.281	62.391	64.237	66.604	72.037	72.709	68.904	74.384
HER2-positive Neuerkrankungen im metastasierten Stadium ^f	1.114	1.138	1.177	1.212	1.257	1.359	1.372	1.300	1.404
HER2- positive Neuerkrankungen im metastasierten Stadium welche vor Ihrer Zweitlinientherapie sterben ^g	185	189	195	201	209	226	228	216	233
Neu palliativ behandelte Patientinnen mit HER2+ BC nach Abzug der Neuerkrankungen im metastasierten Stadium die vor Erhalt einer Zweitlinientherapie sterben ^h	4.845 (3.786-5.962)	4.792 (3.744-5.897)	4.640 (3.623-5.717)	4.758 (3.715-5.863)	4.709 (3.676-5.802)	4.807 (3.751-5.926)	4.906 (3.828-6.056)	4.725 (3.687-5.814)	4.686 (3.655-5.783)
Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Absolute Brustkrebssterblichkeit (modellerte Zahlen) ^a	17.145	17.071	17.032	16.997	16.946	16.875	16.817	16.799	
Neu palliativ behandelter Brustkrebs (inkl. mBC und inoperabler lokal fortgeschrittener Brustkrebs) ^b	17.032	16.997	16.946	16.875	16.817	16.799	16.780	16.757	
Berücksichtigung Patientinnen mit nicht-brustkrebsbedingtem Versterben ^c	19.245	19.205	19.148	19.067	19.003	18.982	18.960	18.935	
Patientinnen mit HER2+ Brustkrebs (25,5 %) ^d	4.907	4.897	4.883	4.862	4.846	4.840	4.835	4.828	
Beobachtete und prognostizierte Neuerkrankungen ^e	76.309	78.334	80.424	82.724	84.985	87.125	89.213	91.267	
HER2-positive Neuerkrankungen im metastasierten Stadium ^f	1.440	1.478	1.518	1.561	1.604	1.644	1.683	1.722	
HER2- positive Neuerkrankungen im metastasierten Stadium welche vor einer Zweitlinientherapie sterben ^g	239	245	252	259	266	273	279	286	
Neu palliativ behandelte Patientinnen mit HER2+ BC nach Abzug der Neuerkrankungen im metastasierten Stadium die vor Erhalt Ihrer Zweitlinientherapie sterben ^h	4.669 (3.640-5.764)	4.652 (3.627-5.747)	4.631 (3.609-5.724)	4.604 (3.586-5.693)	4.580 (3.567-5.667)	4.568 (3.557-5.655)	4.556 (3.546-5.643)	4.543 (3.535-5.629)	

- a: Verwendet wurden die vom Deutschen Statistischen Bundesamt publizierten Brustkrebs-Mortalitätsraten aus den Jahren 2002-2011. Auf deren Basis erfolgte eine lineare Extrapolation pro Geschlecht und Altersgruppe über die Jahre 2012 – 2021. Die Berechnung der absoluten Zahlen (Sterbefälle) erfolgte mittels Multiplikation mit den Bevölkerungszahlen. [4;124]
- b: Die berechneten Brustkrebsbedingten Todesfälle wurden auf der Zeitachse um 2 Jahre vorverschoben um die Rate der neu palliativ behandelten Patientinnen abzuschätzen (die mediane Überlebenszeit beim metastasierten Brustkrebs beträgt ca. 2-3 Jahre). [18;47] Die Berechnung der absoluten Zahlen erfolgte mittels Multiplikation mit den vom Statistischen Bundesamt publizierten Bevölkerungszahlen/-Vorausberechnungen.
- c: Berücksichtigung der Langzeitüberlebenden (Patientinnen mit nicht-brustkrebsbedingtem versterben) ausgehend von einer relativen 10-Jahres Überlebensrate von 11,5 % für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs. [18] Die Berechnung erfolgte mittels Multiplikation mit dem Faktor $(100/(100-11,5))$.
- d: Für mBC wird ein Anteil von 25,5 % HER2-positiven Patientinnen angenommen [47]
- e: Die altersspezifischen Brustkrebs-Inzidenzraten aus den Jahren 2003-2010 wurden bis zum Jahr 2019 linear extrapoliert und anschließend mit den entsprechenden vorausgerechneten Bevölkerungszahlen multipliziert um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2011-2019 zu berechnen. [119]
- f: Laut dem TRM beträgt der Anteil der Brustkrebs-Neuerkrankungen im metastasierten Stadium 7,4 % [18] Für mBC wird ein Anteil von 25,5 % HER2-positiver Patientinnen angenommen [47] Die in der darüber liegenden Zeile berechnete Patientenzahl wurde mit 7,4% und 25,5% multipliziert.
- g: Ein therapeutischer Progress bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, welcher zum Wechsel auf eine weitere Chemotherapielinie führt, findet im Median nach 12-18 Monaten statt. [91] Das 1-Jahres Gesamtüberleben für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs beträgt 83,4 %. [47] Es wird daher angenommen, dass 16,6 % der Patientinnen versterben, bevor sie eine Zweitlinientherapie erhalten.
- h: Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.

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.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für T-DM1 in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-12):

Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der T-DM1-Zielpopulation für die Jahre 2014 - 2019

2014	2015	2016	2017	2018	2019
4.631 (3.609 – 5.724)	4.604 (3.586 – 5.693)	4.580 (3.567 – 5.667)	4.568 (3.557 – 5.655)	4.556 (3.546 – 5.643)	4.543 (3.535 – 5.629)

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

Allgemein besteht bei der Prognose der Inzidenz und Mortalität das Problem, die Effekte der Einführung des Mammographie-Screenings abzuschätzen. Hierauf verweist auch das RKI. [5] Es ist zu erwarten, dass sich aufgrund des Screenings die Stadienverteilung bei Diagnose weiter in Richtung der früheren Brustkrebs-Stadien verschieben und es in Zukunft weniger palliativ behandelte Fälle geben wird. [127;128] Aus diesem und den zuvor genannten Gründen, ist anzunehmen, dass die Zielpopulation durch das epidemiologische Modell tendenziell überschätzt wurde.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2014

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl Patienten in der Ziel- population (inkl. Angabe der Unsicherheit)	Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	4.631 (3.609 – 5.724)	4.122 (3.212 - 5.094)

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

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland 2012 rund 89 % der Bevölkerung in der GKV versichert (69,704 Mio.). [129] Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der Patienten, die im Jahr 2014 mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden könnten, beträgt somit 4.122.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin in Frage kommen, Prognose für 2014

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz metastasierter und inoperabler lokal fortgeschrittener Brustkrebs inkl. Patientinnen mit nicht-brustkrebsbedingtem Versterben	19.148
B	Davon HER2-positiv im Stadium IV: A * 25,5 %	4.883
C	Prognostizierte Brustkrebsneuerkrankungen	80.424
D	HER2- positive Neuerkrankungen im metastasiertem Stadium: C * 7,4 % im metastasiertem Stadium * 25,5 % HER2+ bei mBC	1.518
E	HER2- positive Neuerkrankungen im metastasiertem Stadium welche vor Ihrer Zweitlinientherapie versterben: D*16,6 %	252
F	Neu palliativ behandelte Patientinnen mit HER2-positivem BC nach Abzug der Neuerkrankungen im metastasiertem Stadium, die vor Erhalt Ihrer Zweitlinientherapie sterben: B-E	4.631
G	Davon GKV Patienten: 89 % (Anteil an Versicherten)	4.122
	Zielpopulation: GKV-Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, für eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin in Frage kommend	4.122
*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell, wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet, während für vorhergehende Schritte mit präzisen Zahlen gerechnet wurde. Quelle: Tabelle 3-11		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Roche Position:			
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	Erheblich	4.122
G-BA Position:			
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Erheblich	2.964
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Erheblich	1.158

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 wurde eine Anzahl von 4.122 erwachsenen, in der GKV versicherten Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt, die für eine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin in Frage kommen.

Diese Art der Annäherung an die Patientenzahlen wurde gewählt, da die Größe der hier relevanten Patientenpopulation auf Basis der öffentlich zugänglichen Quellen nicht abzubilden war und somit die notwendigen Variablen zur Berechnung der Anzahl Patienten, die in Deutschland zu einem bestimmten Zeitpunkt in dieses Krankheitsstadium eintreten, fehlten. Um der Varianz hinsichtlich der publizierten Inzidenzraten, der Angaben des Anteils HER2-positiver Patientinnen, der relativen 10-Jahres Überlebensrate und des Anteils der im metastasierten Stadium neu diagnostizierten Patientinnen Rechnung zu tragen, wurde eine entsprechende Bandbreite (3.212 - 5.094) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

Die Daten der klinischen Studie EMILIA zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind. Es ist davon auszugehen, dass alle 4.122 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Trastuzumab Emtansin in erheblichem Maße (erheblicher Zusatznutzen) profitieren werden.

Um die unterschiedlichen Patientengruppen basierend auf den zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß G-BA Position abzubilden, wurde die Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf Basis der Daten aus der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ in zwei Patientengruppen unterteilt. Ausführliche Informationen zur Herleitung der nachfolgenden Annahmen sowie zur Methodik der Studie finden sich in den Abschnitten 3.3.6 und 3.3.7. sowie bei der Referenz selbst. [105]

Die 4.122 Patienten aus der Zielpopulation müssen, um den unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA Rechnung zu tragen, in Bezug auf eine mögliche Anthrazyklin-Vorbehandlung unterteilt werden. Analysiert man die Daten der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“, so zeigt sich, dass 71,9 % aller HER2-positiven, metastasierten Patientinnen mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab auch Anthrazykline erhalten haben, während 28,1 % bisher nicht mit einem Anthrazyklin behandelt wurden. Wendet man diese Zahlen aus der realen Patientenversorgung auf die Zielpopulation von T-DM1 an, so ergeben sich 2.964 GKV Patienten, die sowohl Taxane und Trastuzumab Roche, als auch Anthrazyklin als Vorbehandlung erhalten haben. Dagegen haben 1.158 Patienten zwar eine vorangegangene Therapie mit Taxanen und Trastuzumab Roche, jedoch keine Anthrazykline erhalten. Die Patienten, die nicht für eine Anthrazyklintherapie in Frage kommen, sind bereits in dieser Patientengruppe subsumiert. Bei einem Großteil der Patienten liegen jedoch keine therapie relevanten Begleiterkrankungen vor (84,3 %). Diese Zahlen legen nahe, dass die Therapiewahl, auch bezüglich der Gabe von Anthrazyklinen, in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht durch Begleiterkrankungen limitiert wird, sondern auf einer individuellen Therapieentscheidung von Arzt und Patient basiert. [105]

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. 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.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche (siehe Abschnitt 3.1.3), Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Diagnostik, Verlauf und Therapie des Mammakarzinoms im Allgemeinen sowie des HER2-positiven Mammakarzinoms im Speziellen und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen (z.B. Anti HER2 Therapy, Lapatinib, Trastuzumab, Capecitabine, Treatment beyond progression, und weitere) herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DKG, RKI, IQWiG, G-BA, KBV und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Außerdem wurden die unter Kapitel 3.1 verwendeten Leitlinien durchsucht. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels Handsuche auf die Berichte der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland zurückgegriffen.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da dies die hierzu valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellt.

Zur Brustkrebs-Inzidenz liefert hingegen GEKID die aktuellsten Zahlen (bis 2010) – bei mindestens gleicher Qualität wie die Angaben des RKI.

Angaben zum Anteil Patienten mit neu diagnostiziertem Brustkrebs im metastasierten Stadium (Stadium IV) fanden sich nur in den Leitlinien von ESMO und NICE. Somit wurde, mit dem Ziel der Identifikation für Deutschland repräsentativer Angaben, auf die epidemiologischen Krebsregister Bezug genommen. Für diese Fragestellung wurde auf die Berichte des Tumorregisters München (TRM) zurückgegriffen. Hohe Datenvollständigkeit, niedrige DCO-Raten (Death Certificate Only), eine sehr geringe Anzahl Fälle ohne Stadienangaben (8,9 % bei 22.273 Patientinnen) und eine Auswertung basierend auf weniger weit zurückliegende Zeiträumen waren wesentliche Gründe für diese Wahl. [18] Ebenfalls qualitativ hochwertige Daten betreffend DCO Raten und Datenvollständigkeit, aber mit Auswertungen basierend auf 1-Jahres-Zeiträumen und mit leicht höheren Anteilen an Fällen mit unbekannter Stadienangabe liefert das Krebsregister Schleswig-Holstein (2008; 12,9 % unbekannte Stadien bei 2.722 Patientinnen). [29] Weitere Krebsregister lieferten ebenfalls nach UICC-Stadien stratifizierte Angaben, dies aber auf einer schlechteren Datenbasis (über 24 % der Fälle ohne Stadienangaben) oder mit zeitlich weiter zurückliegenden Daten. [120;130-134]

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. [4; 124]

Die Angaben zur Bevölkerung in Deutschland (Stichtag 31.12 bis zum Jahr 2011 (G-BE 2013) und der Bevölkerungsvorausberechnung ab dem Jahr 2012) stammen ebenfalls vom Statistischen Bundesamt Deutschland (G-BE). [4; 126]

Detaillierte Angaben über lange Zeiträume zu jährlichen Überlebensraten lieferten einzig die Berichte des Tumorregisters München (TRM). [18] Dies gilt ebenfalls für nationale Angaben zum HER2-Status. Auch hier konnten entsprechend detaillierte Angaben nur aus den Berichten des TRM entnommen werden. [47]

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherten Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt, die für eine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin in Frage kommen. Der Anteil GKV-versicherter Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen [129].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Um die Zielpopulation in Abhängigkeit von einer Vorbehandlung mit Anthrazyklinen zu differenzieren, wurden die Daten der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ herangezogen. Detailliertere Angaben zur Herleitung der Annahmen sowie zur Methodik der Studie finden sich in den Abschnitten 3.3.6 und 3.3.7. sowie bei der Referenz selbst. [105]

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) Harbeck N, Kiechle M, Paepke S, Schmalfeldt B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Pfeifer B, Preiß J, Unger C, editors. Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie. Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
- (2) WHO / International agency for research on Cancer, Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008 [online]. URL: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2008.
- (3) Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006 Feb 18;367(9510):595-604.
- (4) G-BE. Tabelle Bevölkerung Deutschland 2002-2011 und Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 [online]. [Aufgerufen am 09.01.2013 und 17.10.2013]. URL: <http://www.gbe-bund.de>. 2013.
- (5) RKI. Krebs in Deutschland 2007/2008 8. Ausgabe 2012 [online] 2012. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=C6511404A56D0713CFAA559C2BDBC84E.2_cid030 [Aufgerufen am 21.11.2012]. 2012.
- (6) RKI. Verbreitungen von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 bis 2010 [online] 2010. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 09.10.2012]. 2010.
- (7) Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.(WHO classification of tumours; Band 4) s.13-14 des Kapitels Breast Carcinoma. 2003.
- (8) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.
- (9) TZM.; Rühl IM, Artmann IA, Baumgärtner AK, Ditsch M, Imhoff K, 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.

- (10) van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr.)* 2011 Apr;34(2):71-88.
- (11) DGHO, Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, et al. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 01.2013. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.
- (12) Gallinat R, Kreienberg R, Volm T. Praxistipps. S.419-448. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. *Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell*. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (13) Hege-Scheuing G. Schmerztherapie. S. 405-418. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. *Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell*. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (14) Kreis H, Fasching PA, Beckmann MW. Nachsorge nach Primärtherapie. S. 369-374. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. *Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell*. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (15) Lewis GD, Lofgren JA, McMurtrey AE, Nuijens A, Fendly BM, Bauer KD, et al. Growth Regulation of Human Breast and Ovarian Tumor Cells by Heregulin: Evidence for the Requirement of ErbB2 as a Critical Component in Mediating Heregulin Responsiveness. *Cancer Research* 1996 Mar 15;56(6):1457-65.
- (16) Lück HJ, Müller RP, Sunder-Plassmann L, Staib L, Schulte M. Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (Kapitel 29;27;28). S. 335-353; S.299-320; S.321-333. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, editors. *Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell*. 3.Auflage ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- (17) Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Mammakarzinom der Frau S.469-505; zusätzlich S.997, 998, 1030, 1041 und 1061. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, editors. *Kompodium Internistische Onkologie*. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.
- (18) TRM. Überleben C50: Mammakarzinom (Frauen) [online] 04.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf [Aufgerufen am 08.07.2013]. 2013.
- (19) Jonat W, Crohns C, Maass N. Maligne Tumore der Mamma. In: Petru E, Jonat W, Köchli O, Fink D, editors. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 3 ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. p. 8.
- (20) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2

020_Chemotherapie%20mit%20oder%20ohne%20zielgerichtete%20Substanzen%20beim%20metastasierten%20Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.

- (21) Elston CW, Ellis IO. 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 Nov;19(5):403-10.
- (22) Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1652-4.
- (23) Nanda R. „Targeting“ Triple-Negative Breast Cancer: The Lessons Learned From BRCA1-Associated Breast Cancers. *Seminars in oncology* 38[2], 254-262. 1-4-2011.
- (24) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- (25) Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
- (26) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes- dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011 Aug 1;22(8):1736-47.
- (27) Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 40[18], 2667-2675. 1-12-2004.
- (28) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii11-vii19.
- (29) KSH (Krebsregister Schleswig-Holstein). Krebs in Schleswig-Holstein - Band 9 - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008 [online] 2011. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf> [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2011.
- (30) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Annals of Oncology* 2003 Dec 1;14(suppl 5):v61-v118.
- (31) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL:http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2012_Neoadjuvante%20%28Primaere%29%20systemische%20Therapie.pdf [Aufgerufen am 14.10.2013]. 2013.

- (32) Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. Deutsches Arzteblatt International 2010 Feb 12;107(6):85-91.
- (33) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA für die Therapie mit T-DM1 beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen HER2-positiven Brustkrebs nach Progression nach Taxan und Trastuzumab. Gutachten 2013. 2013
- (34) Glück S. The prevention and management of distant metastases in women with breast cancer. Cancer Invest. 2007 Feb;25(1):6-13.
- (35) Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann.Oncol. 2009 Nov;20(11):1771-85.
- (36) Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). The Breast 2012 Jun;21(3):242-52.
- (37) Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J.Clin.Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1980-6.
- (38) Howlader M, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2011 SEER data submission [online] 04.2012. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_04_breast.pdf [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2012.
- (39) Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. Cancer 2004 Feb 15;100(4):715-22.
- (40) Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. J.Natl.Compr.Canc.Netw. 2006 Jul;4 Suppl 3:S1-22.
- (41) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2007 Jan 1;131(1):18-43.
- (42) Hanna WM, Kwok K. Chromogenic in-situ hybridization: a viable alternative to fluorescence in-situ hybridization in the HER2 testing algorithm. Mod Pathol 2006 Jan 27;19(4):481-7.
- (43) Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, Hynes NE. 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 Jul 22;100(15):8933-8.
- (44) Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. Cell 1982 Apr;28(4):865-71.
- (45) Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu Gene Amplification and Overexpression: Comparison of Frequently Used Assay Methods in a Molecularly Characterized Cohort of Breast Cancer Specimens. Journal of Clinical Oncology 2002 Jul 15;20(14):3095-105.
- (46) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
- (47) TRM. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Überleben bei Metastase [online] 06.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_08_20130607_met_her2 [Aufgerufen am 08.07.2013]. 2013.
- (48) Fendly BM, Winget M, Hudziak RM, Lipari MT, Napier MA, Ullrich A. Characterization of Murine Monoclonal Antibodies Reactive to Either the Human Epidermal Growth Factor Receptor or HER2/neu Gene Product. Cancer Research 1990 Mar 1;50(5):1550-8.
- (49) Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat.Rev.Cancer 2009 Jul;9(7):463-75.
- (50) Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. Journal of Biological Chemistry 1994 Oct 7;269(40):24747-55.
- (51) Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J 2000 Jul 3;19(13):3159-67.
- (52) Rowinsky EK. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. Annu.Rev.Med. 2004 Jan 27;55(1):433-57.
- (53) Soltoff SP, Carraway KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. Molecular and Cellular Biology 1994 Jun 1;14(6):3550-8.
- (54) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat.Rev.Mol Cell.Biol. 2001 Feb;2(2):127-37.
- (55) Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res. 2009;11(3):R31.

- (56) Neven P, Van CB, Van dB, I, Van HS, Van B, V, Hendrickx W, et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat* 2008 Jul;110(1):153-9.
- (57) Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puzstai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009 Apr;14(4):320-68.
- (58) Holleczeck B, Jansen L, Brenner H. Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from saarland. *PLoS One* 2013;8(7):e70680.
- (59) Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med* 2010 May 25;7(5):e1000279.
- (60) Chen JQ, Russo J. ER α negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2009 Dec;1796(2):162-75.
- (61) Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- (62) Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology* 1992 Jul 1;10(7):1049-56.
- (63) Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim.Biophys.Acta* 1994 Dec 30;1198(2-3):165-84.
- (64) Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. *The Breast Journal* 2009;15(5):454-60.
- (65) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
- (66) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985 Sep 6;229(4717):974-6.
- (67) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- (68) Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis

- in node-negative breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 1997 Aug 1;15(8):2894-904.
- (69) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N.Engl.J.Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (70) Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *Journal of Clinical Oncology* 2010 Apr 1;28(10):1684-91.
- (71) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology* 1999 Sep 1;17(9):2639-48.
- (72) Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011 Mar;12(3):236-44.
- (73) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
- (74) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- (75) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- (76) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011 Oct 5;365(14):1273-83.
- (77) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
- (78) Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008 Jun;13(6):620-30.
- (79) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab

- versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- (80) Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J.Clin.Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5685-92.
- (81) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006 Feb 23;354(8):809-20.
- (82) Slamon DJ, Romond EH, Perez EA. Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin.Adv.Hematol.Oncol.* 2006 Mar;4(3 Suppl 7):suppl-9.
- (83) Spector NL, Blackwell KL. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009 Dec 1;27(34):5838-47.
- (84) von Minckwitz G., Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J.Clin.Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796-804.
- (85) von Minckwitz G., Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2013 Feb;25(1):66-73.
- (86) Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann.Oncol* 2011 Jun;22(6):1308-17.
- (87) Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013 May;14(6):461-71.
- (88) Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber Strahlentherapie; Antworten Hilfen Perspektiven, stand 3/2012 [online] 2012. URL: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/053_strahlen.pdf [Aufgerufen am 19.09.2013]. 2013.
- (89) Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther.Onkol.* 2008 Jul;184(7):347-53.
- (90) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Loko-regionäres Rezidiv Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: <http://www.ago->

online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2018_Loko-regionaeres%20Rezidiv.pdf [Aufgerufen am 14.10.2013]. 2013.

- (91) Baselga J, Cortès J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- (92) Dent S, Verma S, Latreille J, Rayson D, Clemons M, Mackey J, et al. The role of HER2-targeted therapies in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Curr.Oncol* 2009 Aug;16(4):25-35.
- (93) Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, Serrano SV, Mansutti M, Pivot X, et al. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2013 May 10;31(14):1719-25.
- (94) Roche. Kadcyla® Fachinformation Deutschland 11.2013. 2013.
- (95) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2013 [online] 2013. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 03.05.2013]. 2013.
- (96) Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011 Sep 1;22(suppl 6):vi12-vi24.
- (97) Roche. Herceptin® 150 mg Fachinformation [online] 01.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (98) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res.Treat* 2008 Dec;112(3):533-43.
- (99) Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
- (100) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
- (101) von Minckwitz G., Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur.J.Cancer* 2011 Oct;47(15):2273-81.

- (102) Austin CD, De Maziere AM, Pisacane PI, van Dijk SM, Eigenbrot C, Sliwkowski MX, et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 2004 Dec;15(12):5268-82.
- (103) Spector NL, Xia W, Burris H, III, Hurwitz H, Dees EC, Dowlati A, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J.Clin.Oncol.* 2005 Apr 10;23(11):2502-12.
- (104) von Minckwitz G., du BA, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J.Clin.Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
- (105) MMF GmbH. Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2010 und Q2/2012. 2012.
- (106) Petrelli F, Barni S. A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013 Apr;13(2):81-7.
- (107) GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten Fachinformation [online] 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (108) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1124-30.
- (109) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J.Clin.Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585-92.
- (110) Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, O'Shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, et al. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. *Ann.Oncol.* 2011 Dec;22(12):2582-90.
- (111) Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res.Treat* 2009 Oct;117(3):577-89.
- (112) LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Oct 15;17(20):6437-47.
- (113) Roche. Clinical Study Report –TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs.

Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab based Therapy – Report No. 1044311, July 2012. Date of Report 08/2012. 2012.

- (114) Roche. Update Clinical Study Report - Protocol TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy - Report No. 1053350, January 2013. 2013.
- (115) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2012;23 (Suppl. 9) ix5-ix6.
- (116) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012 Oct 1;367(19):1783-91.
- (117) Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. *ASCO Meeting Abstracts* 2012 May 30;30(15_suppl):LBA1.
- (118) Welslau M, Dieras V, Sohn J, Hurvitz S, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes (PROS) from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine and lapatinib (XL) in HER2-positive locally advanced or MBC. *Annals of Oncology* 2012;23 (Suppl. 9) ix120.
- (119) GEKID. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland [online] Stand Dezember 2012. [Aufgerufen am 08.07.2013]. URL: <http://www.gekid.de/>. 2012.
- (120) GKR. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005/2006 (Jahresbericht) 1/2009 [online] 01.2009. URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf [Aufgerufen am: 26.03.2012]. 2009.
- (121) NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. Guideline No 81 [online] 02.2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2009.
- (122) Roche. MEDLINE Recherche zur Inzidenz von inoperablen LABC Patienten in Deutschland. 2013.
- (123) SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research

- Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2012 Sub (1973-2010 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2011 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission. URL: www.seer.cancer.gov. 2013.
- (124) Destatis. Tabelle Gestorbene: Deutschland, Jahre (2002-2011), Todesursachen (C50), Geschlecht (weiblich), Altersgruppen (alle) [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=A92EB184A2D246A7F96B25AD229D3365.tomcat_GO_1_1 [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2013.
- (125) Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Trastuzumab Emtansin. 2013.
- (126) Destatis. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online] 2009. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 09.01.2013]. 2009.
- (127) Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Evaluationsbericht 2008-2009. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland [online] 02.2012. URL: http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht_2008-2009_web.pdf [Aufgerufen am 19.07.2013]. 2012.
- (128) Seemayer CA, Breuer E, Kroll G, Markus-Sellhaus S, Reineke TH, Mittermayer C. Incidence and tumour stages of breast cancer in the region of Aachen, Germany. Eur.J.Cancer Care (Engl) 2002 Mar;11(1):16-24.
- (129) BMG. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online] 07.2013. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf [Aufgerufen am 11.09.2013]. 2013.
- (130) BKB. Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern Krebs in Bayern in den Jahren 2007 und 2008 [online] 06.2011. URL: http://www.krebsregister-bayern.de/Documents/Jahresbericht_2010.pdf [Aufgerufen am 22.06.2012]. 2011.
- (131) BKR. Krebserkrankungen im Land Bremen 2006-2007. 8. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online] 10.2010. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/data/jahresberichtbkr2010.pdf> [Aufgerufen am 22.06.2012]. 2010.
- (132) EKNRW. Schwerpunktbericht 2 Brustkrebs Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2004 [online] 12.2007. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichung/en/ekr_nrw_Brustkrebs_web.pdf [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2007.

- (133) EKS und KRRLP. BRUSTKREBS Daten und Trends zu Inzidenz, Mortalität und Überlebenszeiten im Saarland und in Rheinland-Pfalz Ergebnisse der Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz 1998 - 2000 [online] 10.2006. URL: http://www.krebsregister.saarland.de/pdf/brustkrebs_erg.pdf [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2006.
- (134) KHH. Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009 Teil 1 [online] 2012. URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/2157870/data/krebsdokumentation-2007-2009-teil1.pdf> [Aufgerufen am 22.05.2012]. 2012.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Roche Position				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	In Zyklen	18	1
Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)		Lapatinib: täglich Capecitabin: In Zyklen	Lapatinib: 365 Capecitabin: 246	1
G-BA Position				
Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Lapatinib: täglich Capecitabin: In Zyklen	Lapatinib: 365 Capecitabin: 246	1
Epirubicin (Epi NC)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	In Zyklen	18	1
Doxorubicin-Hydrochlorid (Caelyx)		In Zyklen	14	1
Doxorubicin-Hydrochlorid (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen	Jeweils 18	1
<i>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.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es wurden alle berechneten Medikamenten-Gaben auf ganze Gaben aufgerundet. Den nachfolgenden Berechnungen, bezogen auf den medianen PFS Wert, unterliegt die Annahme, dass ein Monat 30,42 Tagen entspricht.

Aus Vollständigkeitsgründen wird die Therapiedauer mit 12 Monaten angegeben. Jedoch sollen auch Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Im Folgenden wird zusätzlich die Herleitung der Therapiedauer anhand dem medianen PFS erläutert.

Behandlungsmodus Kadcyla (Trastuzumab Emtansin)

Behandlungsdauer bezogen auf 12 Monate

Bei einer Behandlungsdauer von 12 Monaten bzw. 365 Tagen sind 18 ($365 / 21 = 17,4$) Gaben T-DM1 einmal alle 3 Wochen zu applizieren.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit T-DM1 „bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität erfolgen.“ [1] Die Behandlungsdauer bis zur Krankheitsprogression wird anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) geschätzt. Zur Bestimmung des PFS werden die Ergebnisse der EMILIA-Studie verwendet. In dieser Studie wurde eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 9,6 Monaten beobachtet. Diese Monatsangabe wurde in Tage umgerechnet und auf ganze Tage gerundet, so wie es das Template vorgibt. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 292 Tagen bzw. 14 Gaben ($292 / 21 = 13,9$) bei einer Verabreichung als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). [1]

Die gemessene Therapiedauer laut CSR beträgt für T-DM1 im Median 7,6 Monate. [2] Daraus resultiert eine Behandlungsdauer von 231 Tagen bzw. 11 Gaben ($231 / 21 = 11$). Damit führt die Verwendung von PFS als Behandlungsdauer tendenziell zu einer Überschätzung der Therapiedauer. Jedoch wird zur Ermittlung der Therapiedauer, wie gefordert, die Angaben auf Grundlage der Fachinformation genutzt.

Behandlungsmodus Tyverb (Lapatinib) in Kombination mit Xeloda (Capecitabin)

Gemäß den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird Lapatinib in einer Dosis von „1.250 mg (d.h. fünf Tabletten) einmal täglich fortlaufend eingenommen“. [3] In der Fachinformation von Capecitabin lassen sich keine Rückschlüsse für die Therapiedauer in Kombination mit Lapatinib finden. Die empfohlene Dosis für Capecitabin beträgt 2.000 mg /m² / Tag, aufgeteilt in 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden an den Tagen 1-14 eines 21tägigen Behandlungszyklus. [3;4]

Behandlungsdauer bezogen auf 12 Monate

Bei einer Behandlungsdauer von 12 Monaten bzw. 365 Tagen sind 365 Gaben Lapatinib und 246 Tagesgaben Capecitabin (17 Zyklen * 14 + 8 Tagesgaben) anzuwenden.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Die aktuelle S3 Leitlinie der DKG gibt eine Behandlung bis zum Krankheitsprogress vor. [5] Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lapatinib in Kombination mit Capecitabin) die mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 6,4 Monaten aus der EMILIA-Studie als Behandlungsdauer herangezogen. Rechnet man diese Behandlungsdauer in Tage um, erhält man 195 Tage bzw. 195 Tagesgaben Lapatinib und 129 Tagesgaben Capecitabin (9 Zyklen * 14 + 6 Tagesgaben). [6]

Auswahl der geeigneten Anthrazyklin-Therapie

Zur Ermittlung der Therapien für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline, wurde der „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ herangezogen. [7] Grundsätzlich erhalten nur 8 % aller Patienten, die bisher noch nicht mit Anthrazyklingen vorbehandelt sind, eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Anthrazyklingen. Auch in dieser Patientengruppe ist die Kombination aus Lapatinib + Capecitabin das meist verwendete Regime (26,0 %). [7]

Eine spezifische Auswertung des „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ der Jahre 2011 und 2012 wurde verwendet, um die häufigsten Therapieoptionen unter den Anthrazyklingen auszuwählen und eine repräsentative Näherung der Therapiekosten darzustellen:

- Epirubicin & Epirubicin + Cyclophosphamid (Versorgungsanteil 25,2 %)
- Caelyx (Versorgungsanteil 20,7 %)
- Myocet (Versorgungsanteil 12,6 %)

Oben genannte Therapien stellen somit einen Anteil in Höhe von 58,5 % innerhalb der Anthrazykline dar (8% aller Patienten). Auf eine explizite Darstellung der Kosten der Kombination Epirubicin und Cyclophosphamid wird verzichtet, da diese innerhalb der Größenordnung von Epirubicin Monotherapie und Caelyx bzw. Myocet liegen. [8]

Behandlungsmodus Epirubicin

Laut Fachinformation sieht die konventionelle Dosierung der Monotherapie folgendes vor: „Wenn Epirubicin als Monotherapie angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene 60 - 90 mg / m² Körperoberfläche. Epirubicin sollte über 3 bis 5 Minuten intravenös injiziert werden. Die Dosis sollte in 21tägigen Intervallen wiederholt werden, abhängig vom hämatologischen Status und von der Knochenmarkfunktion des Patienten.“ [9]

In der S3-Leitlinie der DKG für Brustkrebs ist Epirubicin mit einer dreiwöchentlichen Dosis von 90 - 100 mg pro m² KOF angegeben. [5] Da die 90 mg Dosierung einmal alle drei

Wochen die einzige Überschneidung beider Quellen ausweist, wird diese Dosierung für die Kostenberechnung verwendet. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll. Eine zeitliche Begrenzung der Anwendung ist nicht vorgesehen. „Eine kumulative Dosis von 900 - 1.000 mg / m² darf sowohl bei konventionellen als auch bei hohen Epirubicin-Dosen nur mit äußerster Vorsicht überschritten werden. [9] Dies würde bei der 90 mg Dosierung pro m² KOF einer maximalen Behandlung von 10 bis 11 Gaben entsprechen.

Behandlungsdauer bezogen auf 12 Monate

Bei einer Behandlungsdauer von 12 Monaten bzw. 365 Tagen sind 18 ($365 / 21 = 17,4$) Gaben Epirubicin einmal alle 3 Wochen zu applizieren.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Laut den Studien Slamon (2001), Paridaens (2000) und Hamilton (2000) kann ein medianes progressionsfreies Überleben von 6 Monaten angenommen werden. Dies entspricht wiederum 183 Tagen bzw. 9 ($183 / 21 = 8,7$) Gaben Epirubicin. [10-12]

Behandlungsmodus Caelyx (Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal)

„Caelyx wird in einer Dosis von 50 mg / m² einmal alle 4 Wochen intravenös verabreicht, bis zum Progress der Erkrankung und so lange die Patientin die Behandlung toleriert.“ [13]

Behandlungsdauer bezogen auf 12 Monate

Bei einer Behandlungsdauer von 12 Monaten bzw. 365 Tagen sind 14 ($365 / 28 = 13,04$) Gaben Caelyx einmal alle 4 Wochen zu applizieren.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Analog dem Vorgehen bei Epirubicin wird auch bei Caelyx ein medianes PFS von 6 Monaten unterstellt. Dies entspricht 183 Tagen bzw. 7 ($183 / 28 = 6,5$) Gaben Caelyx.

Behandlungsmodus Myocet (Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex) in Kombination mit Cyclophosphamid

„Bei Verabreichung von Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg / m²) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Myocet 60-75 mg / m² alle drei Wochen.“ [14]

Behandlungsdauer bezogen auf 12 Monate

Bei einer Behandlungsdauer von 12 Monaten bzw. 365 Tagen sind 18 ($365 / 21 = 17,4$) Gaben Myocet sowie 18 ($365 / 21 = 17,4$) Gaben Cyclophosphamid einmal alle 3 Wochen zu applizieren.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Es wird analog zu Epirubicin und Caelyx bezüglich der Therapiedauer vorgegangen. Dies entspricht 183 Tagen bzw. 9 ($183 / 21 = 8,7$) Gaben Myocet und 9 ($183 / 21 = 8,7$) Gaben Cyclophosphamid.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-17: 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)
Roche Position			
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	In Zyklen	18
Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)		Lapatinib: täglich Capecitabin: In Zyklen	Lapatinib: 365 Capecitabin: 246
G-BA Position			
Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Lapatinib: täglich Capecitabin: In Zyklen	Lapatinib: 365 Capecitabin: 246
Epirubicin (Epirubicin Zyo)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	In Zyklen	18
Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal (Caelyx)		In Zyklen	14
Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan)		In Zyklen	Jeweils 18
<i>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.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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.

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

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Roche Position</i>				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	18	245,2 mg	4.413 mg (bei 68,1 kg Körpergewicht, 18 Gaben)
Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)		Lapatinib: 365 Capecitabin: 246	Lapatinib: 1.250 mg Capecitabin: 1.750 mg (2 x täglich)	Lapatinib: 456,25 g (365 Gaben) Capecitabin: 861 g (bei 1,75 m ² KOF, 246 Tages-Gaben)
<i>G-BA Position</i>				
Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Lapatinib: 365 Capecitabin: 246	Lapatinib: 1.250 mg Capecitabin: 1.750 mg (2 x täglich)	Lapatinib: 456,25 g (365 Gaben) Capecitabin: 861 g (bei 1,75 m ² KOF, 246 Tages-Gaben)
Epirubicin (Epirubicin Zyo)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	18	157,5 mg	2.835 mg (bei 1,75 m ² KOF, 18 Gaben)
Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal (Caelyx)		14	87,5 mg	1.225 mg (bei 1,75 m ² KOF, 14 Gaben)
Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid		Jeweils 18	Myocet: 105 mg – 131,3 mg Cyclophosphamid: 1.050 mg	Myocet: 1.890-2.363 mg (bei 1,75 m ² KOF, 18 Gaben) Cyclophosphamid: 18.900 mg (bei 1,75 m ² KOF, 18 Gaben)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der Arzneimittel pro Patient anhand von DDDs ist aus folgenden Gründen nur approximativ möglich:

Trastuzumab Emtansin ist im ATC-Index noch nicht aufgeführt. (amtl. dt. Fassung 2013). [15] Es liegt keine DDD vor. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von T-DM1 anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt (siehe unten).

Für Capecitabin zum Beispiel ist im ATC-Index mit DDD (amtliche deutsche Fassung 2013) eine DDD von 3 g zur oralen Verabreichung angegeben (L01BC06). [15] Für Epirubicin ist eine DDD von 7 mg zur parenteralen Verabreichung festgelegt worden (L01DB039). [15] Beide Medikamente verfügen über Zulassungen in mehreren Indikationen sowie über verschiedene Dosierungen.

Obwohl für Capecitabin und Epirubicin laut WiDO 2013 DDDs vorliegen, ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt. [16]

Laut Aussage des WiDO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ [17]

Bei T-DM1, Capecitabin, Epirubicin und weiteren Wirkstoffen handelt es sich um Medikamente zur Behandlung onkologischer Erkrankungen, welche nicht täglich, sondern in Zyklen gegeben werden. Bei T-DM1 und Capecitabin muss die Dosierung patientenindividuell, je nach Indikation und Gewicht bzw. Körperoberfläche, angepasst werden.

Das im Anwendungsgebiet gebräuchliche Verbrauchsmaß bei diesen Medikamenten ist dementsprechend nicht die Dosis pro Tag, sondern die Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche. Aufgrund der Einheitlichkeit und der Vergleichbarkeit werden sämtliche Dosierungen in diesem Dossier basierend auf dem im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaß ausgewiesen.

Jahresdurchschnittsverbrauch nach dem im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaß

Im Rahmen dieses Nutzenbewertungs-Dossiers wird das im Anwendungsgebiet gebräuchliche Verbrauchsmaß Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für T-DM1 bzw. Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche für Capecitabin, Epirubicin, Doxorubicin-Hydrochlorid (PEG-liposomal), Doxorubicin-Hydrochlorid (liposomenverkapselter Citrat-Komplex) und Cyclophosphamid verwendet. Lapatinib wird in einer fixen, Körpergewichts- und Körperoberflächen-unabhängigen Dosierung verabreicht. Die explizite Ausweisung der jeweiligen Durchschnittsverbräuche wird im Folgenden unter Verweis auf den Behandlungsmodus in 3.3.1. dargestellt.

Zur Definition des „Durchschnittspatienten“ wird auf die Daten zur „Durchschnittspatientin“ zurückgegriffen, da Brustkrebs bei Männern nur sehr selten diagnostiziert wird. Die Daten des Statistischen Bundesamtes liefern hier bestmögliche Genauigkeit. [18] Hier wurden eine Körpergröße von 165 cm und ein Körpergewicht von 68,1 kg festgelegt. Diese Werte entsprechen laut dem Mikrozensus der durchschnittlichen Bundesbürgerin (> 18 Jahre). [18] Die Körperoberfläche (KOF [m²]) berechnet sich aus der Formel von Dubois & Dubois: [19]

- $KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$ (G = Gewicht, H = Körpergröße)
- $KOF = 1,7503694 \text{ m}^2$
- $KOF = 1,75 \text{ m}^2$ (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

Jahresdurchschnittsverbrauch T-DM1

Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen bzw. 18 Gaben und einer empfohlenen Dosis für Kadcylla von 3,6 mg / kg ergibt sich bei einer 68,1 kg schweren Patientin eine Dosis pro Gabe in Höhe von 245,16 mg. Die Gesamtdosis beläuft sich entsprechend auf 4.413 mg.

Jahresdurchschnittsverbrauch Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen müssen 1.250 mg Lapatinib oral pro Tag eingenommen werden. Dies entspricht einer Gesamttherapiedosis von 456,25 g.

Capecitabin wird an den Tagen 1-14 eines 21tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 1.000 mg / m² / 2x täglich verabreicht. Bei einer KOF von 1,75 m² ergibt sich laut der Fachinformation für Capecitabin eine Tagesdosis von 2 x 1.750 mg bzw. eine Gesamtdosis von 861 g bei 246 Tages-Gaben.

Jahresdurchschnittsverbrauch Epirubicin

Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen bzw. 18 Gaben und einer Dosierung von 90 mg pro m² KOF müssen bei 1,75 m² / KOF 157,5 mg Epirubicin pro Gabe angesetzt werden. Dies entspricht einer Gesamttherapiedosis von 2.835 mg.

Jahresdurchschnittsverbrauch Caelyx (Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal)

Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen bzw. 14 Gaben und einer Dosierung von 50 mg pro m² KOF müssen bei 1,75 m² KOF 87,5 mg Caelyx pro Gabe angesetzt werden. Dies entspricht einer Gesamttherapiedosis von 1.225 mg.

Jahresdurchschnittsverbrauch Myocet (Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex) in Kombination mit Cyclophosphamid

Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen bzw. 18 Gaben und einer Dosierung von 60-75 mg Myocet / m² KOF müssen bei 1,75 m² / KOF 105 mg bis 131,25 mg pro Gabe angesetzt werden.

Die Cyclophosphamid Dosierung von 600 mg / m² KOF ergibt bei 1,75 m² KOF eine Dosis pro Gabe in Höhe von 1.050 mg. Die entsprechende Gesamttherapiedosis für Myocet beläuft sich auf 1.890 mg bis 2.363 mg, die von Cyclophosphamid auf 18.900 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 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.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirk- stärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte in Euro
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla 100 mg vial, 1 Stk., 2.552,63 EUR	2.225,05 EUR (22,25 EUR / mg)
	Kadcyla 160 mg vial, 1 Stk., 4.049,81 EUR	3.526,79 EUR (22,04 EUR / mg)
Lapatinib	Tyverb 250 mg Filmtablette, 70 Stk., 1.571,06 EUR	1.371,61 EUR (19,59 EUR / Filmtabl.)
Capecitabin	Xeloda 500 mg Filmtablette, 120 Stk., 452,46 EUR	429,66 EUR (3,58 EUR / Filmtabl.)
	Xeloda 150 mg Filmtablette, 60 Stk., 77,52 EUR	72,51 EUR (1,21 EUR / Filmtabl.)
Epirubicin	Epirubicin Zyo 2mg/ml Infusionslsg. Konzentrat, 100 ml 466,13 EUR	442,68 EUR (2,21 EUR / mg)
Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal	Caelyx 20 mg/10 ml Infusionslsg. Konzentrat, 1 Stk., 752,38 EUR	647,05 EUR (32,35 EUR / mg)
Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex	Myocet Set a 50 mg Trockensubstanz mit Loesungsmittel, 1 Stk. 1.210,97 EUR	1.047,37 EUR (20,95 EUR / mg)
Cyclophosphamid	ENDOXAN 1 g Trockensubstanz ohne Loesungsmittel, 6 Stk., 123,64 EUR	107,53 EUR (0,018 EUR / mg)

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

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). [20] Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen auf Basis der Maßeinheit Milligramm wurden in Tabelle 3-19 zusätzlich die Kosten pro mg nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte angegeben.

Kostenberechnung Trastuzumab Emtansin (Kadcyla)

Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von Trastuzumab Emtansin wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit zum Stichtag 01.09.2013, analog zu allen anderen Präparaten, berechnet.

Kadcyla 160 mg:

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis der 160 mg Packung gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 4.049,81 Euro, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 521,17 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 3.526,79 EUR.

Kadcyla 100 mg:

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis der 100 mg Packung gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 2.552,63 Euro, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 325,73 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 2.225,05 EUR.

Kostenberechnung Lapatinib (Tyverb)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis der Packung mit 70 x 250 mg Filmtabletten gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 1.571,06 Euro, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 197,60 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.371,61 EUR.

Kostenberechnung Capecitabin (Xeloda)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Capecitabin werden laut Fachinformation beide Handelsformen (150 mg und 500 mg) benötigt.

Xeloda 500 mg:

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten der 500 mg Handelsform wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 452,46 Euro, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 20,95 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 429,66 EUR.

Xeloda 150 mg:

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten der 150 mg Handelsform wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 77,52 Euro, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 3,16 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 72,51 EUR.

Kostenberechnung Epirubicin (Epirubicin Zyo)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurde die Handelsform mit dem jeweils günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Epirubicin Zyo - siehe Tabelle 3-19). Bei der 200 mg Handelsform wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 466,13 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 21,60 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 442,68 EUR.

Kostenberechnung Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG liposomal (Caelyx)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurde die Handelsform mit dem jeweils günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Caelyx: siehe Tabelle 3-19). Bei der 20 mg / 10 ml Handelsform wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 752,38 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 93,82 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 9,66 EUR Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 647,05 EUR.

Kostenberechnung Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomal verkapselter Citrat-Komplex (Myocet)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurde die Handelsform mit dem jeweils günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Myocet - siehe Tabelle 3-19). Bei der 50 mg Handelsform wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 1.210,97 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 94,91 EUR Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V
- 56,95 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- 9,89 EUR Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V
- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.047,37 EUR.

Kostenberechnung Cyclophosphamid (Endoxan)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurde die Handelsform mit dem jeweils günstigsten Preis pro mg auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Myocet: siehe Tabelle 3-19). Bei der 6 x 1 g Handelsform wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 123,64 Euro folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen: [21]

- 14,26 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

- 1,85 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 107,53 EUR.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
Roche Position				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla), 3,6 mg/ kg alle 21 Tage	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	Überwachung Leberfunktion	1	18
		Thrombozytenzählung	1	18
		EKG	1 Mal pro Quartal	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 Mal pro Quartal	4
		Praxisklinische Betreuung 2h	1	1
		Infusion	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)		EKG	1 Mal pro Quartal	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 Mal pro Quartal	4
		Überwachung Leberfunktion	1 Mal pro Monat	12
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1 Mal pro Capecitabin Zyklus	18
G-BA Position				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazyklone, Taxane und Trastuzumab enthaltend	EKG	1 Mal pro Quartal	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 Mal pro Quartal	4
		Überwachung Leberfunktion	1 Mal pro Monat	12
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	1 Mal pro Capecitabin Zyklus	18
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Epirubicin (Epirubicin)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem	Überwachung Leberfunktion	1	18
		Infusion	1	18

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
Zyo)	metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	EKG	1 Mal pro Quartal	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 Mal pro Quartal	4
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	1	18
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal (Caelyx)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Überwachung Leberfunktion	1	14
		Infusion	1	14
		EKG	1 Mal pro Quartal	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 Mal pro Quartal	4
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	1	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Bilirubin gesamt	1	18
		Harn-Mikroskopie	1	18
		Praxisklinische Betreuung 2h	1	18
		EKG	1 Mal pro Quartal	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	1 Mal pro Quartal	4
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	1	18

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Folgenden wird auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen näher eingegangen, wenn die Frequenz oder die Bestandteile nicht eindeutig aus der Fachinformation herauszulesen sind oder unterschiedliche Angaben vorliegen.

Nachweis HER2 Positivität (IHC und ISH):

Trastuzumab Emtansin: „Patienten, die mit Kadcyła behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und / oder eine In-situ-Hybridisierung (ISH) mit einer Ratio von $\geq 2,0$, die mit einem validierten Test ermittelt wurde.“ [1]

Lapatinib: „HER2 (ErbB2)-überexprimierende Tumore sind definiert durch IHC3+, oder IHC2+ mit Genamplifikation oder Genamplifikation allein. Die Bestimmung des HER2-Status sollte mittels präziser und validierter Testmethoden durchgeführt werden.“ [3]

Der Nachweis des Tumorstatus ist für eine Behandlung mit T-DM1 bzw. Lapatinib verpflichtend. Gemäß S3-Leitlinie sollen beim invasiven Mammakarzinom „in der Primär-diagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden“; die Therapieentscheidung beruht auf diesen Ergebnissen. Die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. [5] Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel T-DM1 bzw. Lapatinib zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Überwachung Leberfunktion:

Zur Überwachung der Leberfunktion werden unterschiedliche Laborwerte bestimmt (Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT).

Überprüfung der Herzfunktion:

Die Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn und während der Therapie mit T-DM1, Lapatinib und den Anthrazyklinen ist verpflichtend bzw. wird nahegelegt:

- In der Fachinformation zu T-DM1 wird folgendes erwähnt: „Vor Beginn einer Behandlung mit Kadcyła, sowie in regelmäßigen Abständen (z.B. alle 3 Monate) während der Behandlung, soll die Herzfunktion mit Standarduntersuchungen (Echokardiogramm oder Multigated Acquisition [MUGA]-Scan) kontrolliert werden.“ [1]
- Die Fachinformation zu Lapatinib gibt Folgendes bezüglich der Herzfunktionsprüfung vor: „Vor Beginn der Behandlung mit Tyverb sollte eine Überprüfung der Herzfunktion einschließlich LVEF-Bestimmung bei allen Patienten durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert der LVEF bei dem jeweiligen Patienten innerhalb des Normbereichs der jeweiligen Einrichtung liegt. Die Beurteilung der LVEF sollte während der Behandlung mit Tyverb fortgesetzt werden, um sicherzustellen, dass die LVEF nicht auf einen inakzeptablen Wert abfällt.“ [3]
- „Elektrokardiogramme mit Messung des QT-Intervalls sollten vor der Gabe von Tyverb und während der gesamten Behandlung in Betracht gezogen werden.“ [3]

- In der Fachinformation zu Epirubicin ist Folgendes vermerkt: „Vor und nach jedem Behandlungszyklus wird die Aufzeichnung eines EKG empfohlen. Die kardiale Überwachung von mit Epirubicin behandelten Patienten ist sehr wichtig und es ist empfehlenswert die Herzfunktion durch nichtinvasive Verfahren zu beurteilen.“ [9]
- Die Fachinformation zu Caelyx weist darauf hin: „Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die Caelyx verabreicht bekommen, häufig routinemäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.“ Des Weiteren: „Spezifischere Methoden als die EKG-Messung zur Evaluierung und Überwachung der Herzfunktion sind die Messung der linksventrikulären Auswurffraktion durch Echokardiographie oder vorzugsweise durch die quantitative Radionuklidventrikulographie/Herzbinnenraumszintigraphie (MUGA). Diese Methoden müssen routinemäßig vor Therapiebeginn mit Caelyx angewendet und regelmäßig während der Behandlung wiederholt werden.“ [13]
- Folgende Hinweise sind in der Myocet Fachinformation zu finden: „Vor Einleitung der Therapie mit Myocet wird routinemäßig eine Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) empfohlen, und zwar entweder durch MUGA (Multiple Gated Arteriography) oder Echokardiographie. Diese Verfahren sind auch während der Behandlung mit Myocet routinemäßig einzusetzen.“ Weiterhin: „Alle Patientinnen, die Myocet erhalten, sollten außerdem routinemäßig einer EKG Überwachung unterzogen werden.“ [14]

In der klinischen Praxis wird die Prüfung der Herzfunktion häufig mittels EKG und Echokardiogramm durchgeführt. Daher werden auch für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten aller aufgeführten Therapien diese beiden Verfahren (in Kombination) unterstellt, und nicht MUGAScan. Es wird eine Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn der Behandlung und folgend alle 3 Monate angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit [22]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Kennziffer	EBM-Punktwert	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Überwachung Leberfunktion:</u>			
GPT: 0,25 EUR	32070	Fixwerte	1,00 EUR
GOT: 0,25 EUR	32069		
Bilirubin: 0,25 EUR	32058		
Alkalische Phosphatase: 0,25 EUR	32068		
Bilirubin	32058	Fixwert	0,25 EUR
Thrombozytenzählung	32037	Fixwert	0,25 EUR
EKG	27320	225	8,00 EUR
Duplex-Echokardiographie [Farbduplex]	33022	950	33,60 EUR
Praxisklinische Betreuung 2h	01510	1.420	50,20 EUR
Infusion	02100	160	5,70 EUR
Mechanisierter vollständiger Blutstatus	32122	Fixwert	1,10 EUR
Harn-Mikroskopie	32031	Fixwert	0,25 EUR

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Um die mit einem Punktwert versehenen Leistungen in Kosten ausdrücken zu können, muss auf den Bundeseinheitlichen Basisfallwert zurückgegriffen werden. Gemäß Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 SGB V in seiner 304. Sitzung wird der Bundeseinheitliche Basisfallwert mit Wirkung zum 1. Oktober 2013 auf 10 Cent festgelegt. Gleichzeitig erfolgt eine Anpassung der Punktebewertung der Leistungen im EBM. „Die Bewertung aller Leistungen, die am 1. Januar 2013 im EBM beschrieben und bewertet gewesen sind, werden durch den Bewertungsausschuss wie folgt angepasst: Die am 1. Januar 2013 geltende Bewertung in Punkten wird mit dem Faktor 0,35363 multipliziert und kaufmännisch ohne Nachkommastelle gerundet. Die Bewertung aller Leistungen, die in Euro bewertet sind, bleibt unverändert.“ [23] Daraus ergeben sich, basierend auf dem zugeordneten EBM-Punktwert, die entsprechenden Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Roche Position:				
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla), 3,6 mg / kg alle 21 Tage	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte	Überwachung Leberfunktion	18,00 EUR	74.196 EUR
		Thrombozytenzählung	4,50 EUR	18.549 EUR
		EKG	32,00 EUR	131.904 EUR
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,40 EUR	553.997 EUR
		Praxisklinische Betreuung 2 h	50,20 EUR	206.924 EUR
		Infusion	96,90 EUR	399.422 EUR
		Summe	336,00 EUR	1.384.992 EUR (4.122 GKV-Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	EKG	32,00 EUR	131.904 EUR
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,40 EUR	553.997 EUR
		Überwachung Leberfunktion	12,00 EUR	49.464 EUR
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	19,80 EUR	81.616 EUR
		Summe	198,20 EUR	816.980 EUR (4.122 GKV-Patienten)
G-BA Position:				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener	EKG	32,00 EUR	94.848 EUR
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,40 EUR	398.362 EUR
		Überwachung Leberfunktion	12,00 EUR	35.568 EUR

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

(Xeloda)	Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Mechanisierter vollständiger Blutstatus	19,80 EUR	58.687 EUR
		Summe	198,20 EUR	587.465 EUR (2.964 GKV-Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Epirubicin (Epirubicin Zyo)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Überwachung Leberfunktion	18,00 EUR	8.982 EUR
		Infusion	144,00 EUR	71.856 EUR
		EKG	32,00 EUR	15.968 EUR
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,40 EUR	67.066 EUR
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	19,80 EUR	9.880 EUR
		Summe	348,20 EUR	173.752 EUR (499 GKV-Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal (Caelyx)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Überwachung Leberfunktion	14,00 EUR	5.740 EUR
		Infusion	79,80 EUR	32.718 EUR
		EKG	32,00 EUR	13.120 EUR
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,40 EUR	55.104 EUR
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	15,40 EUR	6.314 EUR
		Summe	275,60 EUR	112.996 EUR (410 GKV-Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomenverkapselter Citrat-Komplex (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Bilirubin gesamt	4,50 EUR	1.121 EUR
		Harn-Mikroskopie	4,50 EUR	1.121 EUR
		Praxisklinische Betreuung 2h	903,60 EUR	224.996 EUR
		EKG	32,00 EUR	7.968 EUR
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,40 EUR	33.466 EUR
		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	19,80 EUR	4.930 EUR
		Summe	1.098,80 EUR	273.601 EUR (249 GKV-Patienten)
Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro wurden auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Alle weiteren Berechnungen wurden jedoch auf Basis der exakten Werte kalkuliert.				

Die Zielpopulation für die zweckmäßigen Vergleichstherapien nach G-BA-Position wurden analog zu den Daten aus dem MMF Therapiemonitor gewichtet dargestellt. [7] Darin zeigt sich, dass 72 % der Patienten eine vorangegangene Therapie mit einem Anthrazyklin erhalten haben, während 28 % bisher nicht mit einem Anthrazyklin behandelt wurden. Somit entsprechen den 72 % der Patienten welche eine vorangegangene Therapie mit einem Anthrazyklin erhalten haben 2.964 GKV Patienten aus dem MMF Therapiemonitor. Die restlichen 28 % bzw. 1.158 Patienten stellen die Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline dar. Verteilt man nun die Behandlungsanteile von Caelyx, Epirubicin & Epirubicin + Cyclophosphamid und Myocet entsprechend auf diese 28 % ergeben sich Patientenzahlen für die jeweilige ZVT in Höhe von:

- Epirubicin & Epirubicin + Cyclophosphamid (25,2 % an HER2-positivem Gesamtpatientenpool des MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom = 12,1 % der Zielpopulation bzw. 499 Patienten
- Caelyx (20,7 % an HER2-positivem Gesamtpatientenpool des MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom) = 9,9 % der Zielpopulation bzw. 410 Patienten
- Myocet (12,6 % an HER2-positivem Gesamtpatientenpool des MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom) = 6,0 % der Zielpopulation bzw. 249 Patienten

Zusammen mit den ausgewiesenen 72 % der Patienten (2.964) ergeben sich somit 100 % bzw. 4.122 GKV Patienten. Dies spiegelt sich entsprechend in der Berechnung der Kosten für die einzelnen Populationen bezüglich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wider. Entsprechend dieser Daten werden auch die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV berechnet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Roche Position			
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	97.607 EUR	402.334.399 EUR (4.122 GKV Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)		42.454 EUR	174.996.023 EUR (4.122 GKV Patienten)
G-BA Position			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib (Tyverb) in Kombination mit Capecitabin (Xeloda)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	42.454 EUR	125.645.010 EUR (2.964 GKV Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal (Caelyx)	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	39.907 EUR	16.362.039 EUR (410 GKV Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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)
Summe Zweckmäßige Vergleichstherapien		6.623 EUR - 50.926 EUR (gewichtet: 37.777 EUR – 38.375 EUR) ^b	155.528.018 EUR – 157.992.532 EUR (4.122 GKV Patienten)

- a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
- b: Die gewichteten Jahrestherapiekosten pro Patient resultieren aus der Multiplikation der jeweiligen Jahrestherapiekosten pro ZVT mit dem entsprechenden Anteil der GKV Patienten.

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Für alle Therapien gilt, analog 3.3.2, die Annahme, dass die Patientinnen durchschnittlich 68,1 kg wiegen und 1,75 m² KOF aufweisen. Es wurde bei jeder Rechenoperation mit den exakten Werten gerechnet und erst beim Endergebnis bzw. bei einem Zwischenergebnis kaufmännisch gerundet.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde unterstellt, dass Restmedikamente nicht verworfen werden, sondern Milligramm-genau abgerechnet werden. Verwurf ist gemäß der 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 (Anlage 3) nach folgenden Kriterien abrechenbar: „Verwurf ist die nicht mehr weiterverarbeitbare Teilmenge. Nicht angebrochene abgeteilte Packungseinheiten sind bis zum Erreichen des Verfalldatums weiterverarbeitbar. Nicht mehr weiterverarbeitbar sind Anbrüche, deren Haltbarkeit überschritten ist oder die aus rechtlichen Gründen nicht in einer anderen Rezeptur verarbeitet werden dürfen. Bei der Beurteilung der Haltbarkeit des Anbruchs des weiterverarbeitbaren Fertigarzneimittels sind die Angaben in der Fachinformation zu berücksichtigen.“ [24]

Nun handelt es sich bei den Anthrazyklinen, dem Cyclophosphamid und für die Zukunft wohl auch bei Trastuzumab Emtansin nicht um Nischenmedikamente, sondern um Medikamente, welche regelmäßig verordnet werden und meist mehr als ein Anwendungsgebiet abdecken. Dies ermöglicht eine Weiterverwendung derselben Packung für andere Patienten, solange die medikamenten-spezifische Haltbarkeit laut Fachinformation beachtet wird. Folglich wird es im Praxisalltag nach der Verabreichung eines Zyklus nur selten zum Verwurf des Restmedikamentes kommen, denn die Packungen können bzw. sollen weiterverwendet werden. Manche Restmedikamente werden wahrscheinlich verworfen, aber valide Daten über die Größenordnung dieses Verwurfs existieren nicht. Für die Kostenkalkulationen wird daher angenommen, dass Restmedikamente nicht verworfen werden. Dies kann zu einer begrenzten Unterschätzung der Kosten für die GKV führen. Da jedoch nicht beziffert werden kann, welche Menge an Verwurf tatsächlich anfällt, wird davon ausgegangen, dass eine Milligramm-genaue Abrechnung die bestmögliche Näherung darstellt.

Jahrestherapiekosten von T-DM1

T-DM1 wird in einem drei-wöchentlichen Zyklus verabreicht. Die Dosierung beträgt 3,6 mg pro kg Körpergewicht i.v. Unter der Annahme von 18 Zyklen wird somit eine Wirkstoffmenge von 4.413 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 22,04 €/pro mg für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 97.271 €. Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von

336 € Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV pro Patient in Höhe von 97.607 € bzw. 402.334.399 € für die 4.122 Patienten zählende Population.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Legt man hier das mediane PFS von 9,6 Monaten [1] als Therapiedauer zu Grunde so ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 75.655 € Durch Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 308 € pro Patient ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 75.963 € bzw. 313.119.939 € für die entsprechende Population.

Behandlungsdauer bezogen auf die gemessene Therapiedauer

Unter Berücksichtigung der gemessenen Therapiedauer [2] von 7,6 Monaten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 59.443 €

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von 246 € Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV pro Patient in Höhe von 59.689 € bzw. 246.037.619 € für die 4.122 Patienten zählende Population.

Jahrestherapiekosten von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Lapatinib wird täglich in einer fixen Dosierung von 1.250 mg verabreicht. Unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 1.825 Filmtabletten á 250 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 19,59 € pro Filmtablette für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 35.760 €

Der Kombinationspartner Capecitabin wird an den Tagen 1-14 eines 21tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 2.000 mg / m² / Tag verabreicht. Unter der Annahme von 365 Tagen Therapiedauer ergeben sich 246 Tagesgaben Capecitabin mit jeweils 3.500 mg, gesplittet auf 10 x 150 mg und 4 x 500 mg Tabletten (2 x täglich 1.000 mg pro m² KOF bei 1,75 m² KOF). Bei Kosten von 3,58 € pro 500 mg Filmtablette und 1,21 € pro 150 mg Filmtablette für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 6.496 €

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von 198 € Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV pro Patient in Höhe von 42.454 € bzw. 174.996.023 € für die 4.122 Patienten zählende Population.

Die Darstellung der Jahrestherapiekosten Lapatinib in Kombination mit Capecitabin aus der G-BA Position unterscheidet sich lediglich in der Patientenpopulation. Anstatt 4.122 finden nur 2.964 Patienten Einzug in die Berechnung. Somit vermindern sich die Gesamtkosten für die GKV auf 125.645.010 €

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Legt man hier das mediane PFS von 6,4 Monaten [1] als Therapiedauer zu Grunde so ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 22.590 € Durch Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 143 € pro Patient ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 22.733 € bzw. 93.705.797 € für die entsprechende Population.

Die in der G-BA Position dargestellten 2.964 Patienten ergeben folglich Kosten für die GKV in Höhe von 67.380.879 €

Jahrestherapiekosten von Epirubicin (Epirubicin Zyo)

Epirubicin wird in einem drei-wöchentlichen Zyklus verabreicht. Die Dosierung beträgt 90 mg / m² KOF i.v. Unter der Annahme von 18 Zyklen wird somit eine Wirkstoffmenge von 2.835 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 2,21 € pro mg für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 6.275 € Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von 348 € Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV pro Patient in Höhe von 6.623 € bzw. 3.304.971 € für die 499 Patienten zählende Population.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Legt man hier das mediane PFS von 6 Monaten [10-12] als Therapiedauer zu Grunde so ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 3.137 € Durch Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 174 € pro Patient ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 3.312 € bzw. 1.652.486 € für die 499 Patienten große Population.

Jahrestherapiekosten von Doxorubicin-Hydrochlorid, PEG-liposomal (Caelyx)

Caelyx wird in einem vier-wöchentlichen Zyklus verabreicht, die Dosierung beträgt 50 mg / m² KOF i.v. Unter der Annahme von 14 Zyklen wird also eine Wirkstoffmenge von 1.225 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 32,35 € pro mg für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 39.632 € Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von 276 € Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV pro Patient in Höhe von 39.907 € bzw. 16.362.039 € für die 410 Patienten zählende Population.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Legt man hier das mediane PFS von 6 Monaten [10-12] als Therapiedauer zu Grunde so ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 19.816 € Durch Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 138 € pro Patient ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 19.954 € bzw. 8.181.020 € für die 410 Patienten große Population.

Doxorubicin-Hydrochlorid, liposomen-verkapselter Citrat-Komplex (Myocet) in Kombination mit Cyclophosphamid

Myocet wird drei-wöchentlich in einer Dosierung von 60 bis 75 mg / m² KOF i.v. verabreicht. Unter der Annahme von 18 Zyklen wird somit eine Wirkstoffmenge von 1.890 mg bis 2.363 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 20,95 € pro mg für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 39.591 € bis 49.488 €

Der Kombinationspartner Cyclophosphamid wird ebenfalls in einem 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 600 mg / m² KOF verabreicht. Unter der Annahme von 18 Zyklen wird somit eine Wirkstoffmenge von 18.900 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 0,018 € pro mg für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.2) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 339 €

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von 1.099 €. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV pro Patient in Höhe von 41.028 € bis 50.926 € bzw. 10.215.998 € bis 12.680.512 € für die 249 Patienten zählende Population.

Behandlungsdauer bezogen auf medianes PFS

Legt man hier das mediane PFS von 6 Monaten [10-12] als Therapiedauer zu Grunde so ergeben sich Jahrestherapiekosten für beide Präparate in Höhe von 19.964 € bis 24.913 €. Durch Addition der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von 549 € pro Patient ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 20.514 € bis 25.463 € bzw. 5.107.999 € bis 6.340.256 € für die 249 Patienten große Population.

Die Gewichtung der Jahrestherapiekosten der ZVT der G-BA Position

Die Range der gewichteten Jahrestherapiekosten der ZVT ergibt sich wie folgt:

Minimalwert:

42.454 € x 2.964 Patienten (Tyverb + Xeloda) + 6.623 € x 499 Patienten (Epirubicin) + 39.907 € x 410 Patienten (Caelyx) + 41.028 € x 249 Patienten (Myocet + Cyclophosphamid) dividiert durch 4.122 Patienten ergibt 37.777 €

Maximalwert:

42.454 € x 2.964 Patienten (Tyverb + Xeloda) + 6.623 € x 499 Patienten (Epirubicin) + 39.907 € x 410 Patienten (Caelyx) + 50.926 € x 249 Patienten (Myocet + Cyclophosphamid) dividiert durch 4.122 Patienten ergibt 38.375 €

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.

Herleitung der Behandlungsanteile

In Kapitel 3.2.3 wird die relevante Zielpopulation von Trastuzumab Emtansin als erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben, beschrieben. Die GKV-Zielpopulation wird für das Jahr 2014 mit 4.122 Patienten beziffert. Für diese Patienten wird durch die zusätzliche Behandlung mit T-DM1 ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht.

In den folgenden Abschnitten wird eine Abschätzung der real zu erwartenden Behandlungsanteile mit T-DM1 getroffen indem, ausgehend von dieser Maximalpopulation, Patientengruppen zum Abzug gebracht werden, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für T-DM1 in Frage kommen bzw. nicht zu Lasten der GKV behandelt würden. Um diese Patientengruppen zu quantifizieren, werden Marktforschungsdaten zur aktuellen Versorgungssituation herangezogen.

In allen nachfolgenden Abschnitten dieses Kapitels wird der inoperable lokal fortgeschrittene Brustkrebs nicht separat behandelt. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass bei diesem Krankheitsbild ein palliatives Therapieziel im Vordergrund steht und damit die reale Versorgung vergleichbar mit der des metastasierten Brustkrebses ist. [25]

Aktuelle Versorgungssituation

Eine Voraussetzung für den Einsatz von T-DM1 ist, dass der Patient in der aktuellen Behandlungslinie seines metastasierten Brustkrebses grundsätzlich für eine Chemotherapie in Frage kommt. Aus einer internationalen, von der Roche Pharma AG in Auftrag gegebenen, Patientendokumentation geht hervor, dass 83 % aller Patienten, für die eine systemische Behandlung ihres metastasierten, HER2-positiven Brustkrebses dokumentiert wurde, eine Chemotherapie erhielten. [26] Eine Beschreibung der Methodik dieser Markt-

forschungsanalyse befindet sich im Abschnitt „Informationsbeschaffung“ (Kapitel 3.3.7), detaillierter ebenfalls im Anhang.

Basierend auf diesen Marktforschungszahlen geht die Roche Pharma AG davon aus, dass auch zukünftig etwa jeder sechste Patient (17 %), bei dem eine neue Behandlungslinie für seinen metastasierten Brustkrebs initiiert wird, keine Chemotherapie erhält. Gründe dafür können neben dem Patientenwunsch auch der Allgemeinzustand des Patienten sein. Im Umkehrschluss enthält eine neu initiierte Behandlung beim metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom in 83 % der Fälle eine Chemotherapie. Wendet man den Anteil von 83 % auf die Zielpopulation von T-DM1 an, bleiben 3.421 Patienten, bei denen im Jahr 2014 eine Behandlung mit einer Chemotherapie für ihren metastasierten Brustkrebs eingeleitet wird.

Gemäß Zulassung ist T-DM1 ausschließlich für Patienten indiziert, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Um den Anteil der Patienten abzuschätzen, die im klinischen Alltag dieses Kriterium erfüllen, wurden die Ergebnisse des „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ aus den Jahren 2010 und 2012 herangezogen. Es handelt sich dabei um eine nationale, von der Roche Pharma AG unterstützte, Patientendokumentation. Insgesamt nehmen pro Welle etwa 300 Einrichtungen an dieser Erhebung teil, unter denen sich Gynäkologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befinden. In jeder Welle werden ca. 1.500 Patientenfälle retrospektiv dokumentiert. [7] Eine detaillierte Beschreibung der Methodik dieser Studie befindet sich im Abschnitt „Informationsbeschaffung“ (Kapitel 3.3.7) und noch detaillierter im Anhang bei der Referenz selbst.

Für die Auswertung berücksichtigt wurden alle HER2-positiven Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Dokumentation eine Chemotherapie-Behandlung für ihren metastasierten Brustkrebs erhielten, abzüglich Patientinnen mit Erstdiagnose im metastasierten Stadium (n = 329). Die Auswertung zeigte, dass 54 % dieser Patientinnen in einer der vorangegangenen Therapielinien eine Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten hatten, wobei diese nicht zwingend in derselben Linie verabreicht worden sein mussten. Betrachtet man die beiden berücksichtigten Erhebungswellen der Patientendokumentation separat, so zeigt sich ein Anstieg des Anteils von Patientinnen mit vorangegangener Trastuzumab- und Taxanbehandlung von 51 % im Jahr 2010 auf 58 % im Jahr 2012. [7]

Es ist anzunehmen, dass es sich bei diesem Anstieg um einen Trend handelt, da Trastuzumab in Deutschland erst seit 2000 zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses und seit 2006 zur adjuvanten Brustkrebsbehandlung zugelassen ist. Für die Abschätzung der real für T-DM1 in Frage kommenden Patientenpopulation geht die Roche Pharma AG daher davon aus, dass der Anteil der metastasierten, HER2-positiven Brustkrebspatienten, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben, bis zum Jahr 2014 auf 65 % steigen wird. Ausgehend von 3.421 Patienten, die im Jahr 2014 eine neue Chemotherapielinie für ihren metastasierten Brustkrebs beginnen, bedeutet dies ein T-DM1-Potenzial von 2.224 Patienten.

Anzahl von Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden

Daten aus der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ zeigen, dass in Deutschland im Jahr 2010 etwa 10 % und im Jahr 2012 etwa 4 % aller HER2-positiven Patientinnen die Behandlung für ihr metastasiertes Mammakarzinom im Rahmen einer klinischen Studie erhielten. [7] Für die weiteren Berechnungen wird aufgrund der relativ großen Schwankung zwischen den beiden Wellen der aktuellere und niedrigere Wert aus dem Jahr 2012 angesetzt. Dies basiert auf der Annahme, dass auch zukünftig stets ein Teil der Patienten mit diesem Krankheitsbild im Rahmen einer klinischen Studie und daher mit Studienmedikation behandelt wird. Damit reduziert sich die Zahl der potenziellen T-DM1-Patienten, die 2014 zu Lasten der GKV behandelt werden könnten, auf 2.135.

Behandlungsanteile mit T-DM1

Wie oben hergeleitet, besteht das Patientenpotenzial von T-DM1 für das Jahr 2014 aus 2.135 GKV-Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass aufgrund des therapeutischen Vorteils der Behandlung mit T-DM1 über das gesamte Jahr 2014 im Durchschnitt 65 % dieser Patienten eine Behandlung mit T-DM1 erhalten werden. Dies entspricht einer Patientenzahl von 1.388 im Jahr 2014.

Die Abschätzung dieser Behandlungsanteile basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Diese werden durch Ergebnisse einer quantitativen Marktforschung gestützt, in der Ärzte zu ihrem Kenntnisstand neuer Behandlungsoptionen und ihrem potenziellen Therapieverhalten befragt wurden. Unter anderem sollten die Befragten auf Basis eines Produktprofils von T-DM1 dessen zukünftige Einsatzhäufigkeit bei unterschiedlichen Typen von Patientinnen abschätzen. In Abhängigkeit von Alter und Vorbehandlung der hypothetischen Patientinnen gaben die Ärzte an, T-DM1 innerhalb der Zulassung bei 60 % bis 83 % ihrer Patientinnen einsetzen zu wollen. [27]

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit T-DM1 keine Gegenanzeigen vor. [1] Einige Patientengruppen mit kardialer Vorbelastung (Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese, schwerwiegender, behandlungsbedürftiger, kardialer Arrhythmie, Myokardinfarkt in der Anamnese, instabiler Angina innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung oder mit aktueller Ruhedyspnoe wegen fortgeschrittener maligner Tumoren) waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen, so dass für sie keine Daten vorliegen. [1] Es wird aber davon ausgegangen, dass Patienten mit diesen Begleiterkrankungen i.d.R. auch nicht für die laut T-DM1-Zulassung erforderliche vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab und einem Taxan in Frage gekommen wären und daher über die vorherigen Berechnungen bereits aus der Zielpopulation ausgeschlossen wurden. Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht weiter aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu T-DM1 nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Dafür spricht zum einen, dass Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen, dennoch einen Teil der Behandlung erhalten, so dass der Versorgungsanteil mit T-DM1 unterschätzt würde, rechnete man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation heraus. Zudem wurden viele Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen, dass die Zielpopulation in einem vorangegangenen Schritt auf Patienten mit Chemotherapie eingeschränkt wurde. Alle verbleibenden Patienten können demnach potenziell bis zum geplanten Therapieende mit T-DM1 behandelt werden.

Aufteilung ambulant / stationär

Zur Abschätzung der zukünftigen Verteilung der Behandlung mit T-DM1 auf den ambulanten und stationären Sektor werden nochmals die Daten des „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ herangezogen. Unter der Annahme, dass sich die Behandlung mit T-DM1 ähnlich auf die unterschiedlichen Einrichtungstypen verteilen wird wie die aktuelle Therapie mit Trastuzumab und / oder Lapatinib, wurden in die Auswertung nur Patientinnen einbezogen, die zum Dokumentationszeitpunkt eine Therapie mit Trastuzumab und / oder Lapatinib zur Behandlung ihres metastasierten Brustkrebses erhielten.

Die Analyse zeigt, dass nur ca. 3 % der dokumentierten Patientinnen im stationären Bereich behandelt wurden. 97 % erhielten eine ambulante Therapie in einer Klinikambulanz oder durch einen niedergelassenen Arzt. [7] Überträgt man diese Verteilung auf die oben hergeleitete Zielpopulation von T-DM1, werden im Jahr 2014 geschätzt 1.346 Patienten im ambulanten und 42 Patienten im stationären Bereich mit T-DM1 behandelt werden (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Prognose der mit T-DM1 behandelten Patienten in der Zielpopulation für 2014

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	4.122
Behandelt mit Chemotherapie (83 %)	3.421
Vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab und Taxan (65 %)	2.224
Behandelt außerhalb von klinischen Studien (96 %)	2.135
Behandlungsanteil mit T-DM1 (65 %)	1.388
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (0 %)	1.388
Versorgungsanteil T-DM1 innerhalb der Zielpopulation	1.388 (\cong 34 % der GKV-Zielpopulation)
davon ambulant (97 %)	1.346*
davon stationär (3 %)	42*
*Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell (Kapitel 3.2.3) sowie zur Abschätzung der ambulanten und stationären Patientenpopulation von T-DM1 wurde die finale Schätzgröße aufgerundet, während in allen anderen Schritten mit präzisen Zahlen gerechnet wurde.	

Versorgungsanteile mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Von der Roche Pharma AG wird, wie in Kapitel 3.1 begründet, die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie für T-DM1 angesehen. Zur Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie werden wiederum die Daten der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ aus den Jahren 2010 und 2012 herangezogen. Der Auswertung zugrunde liegen alle HER2-positiven Patientinnen, die zum Dokumentationszeitpunkt mit einer Chemotherapie für ihr metastasiertes Mammakarzinom behandelt wurden und bereits eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben (n = 178).

Die Daten zeigen, dass die Chemotherapie bei der Mehrzahl dieser Patientinnen (79,8 %) in Kombination mit einer HER2-gerichteten Therapie aus Trastuzumab und / oder Lapatinib eingesetzt wird. Dabei kommt in der realen Versorgung eine Vielzahl unterschiedlicher Kombinationen aus Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie zum Einsatz, wobei die zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin + Lapatinib mit einem Behandlungsanteil von 20,2 % die am häufigsten eingesetzte Therapiekombination ist. Weitere gängige Therapie-schemata sind Vinorelbin + Trastuzumab (15,2 %), Capecitabin + Trastuzumab (12,9 %) sowie Paclitaxel + Trastuzumab (9,6 %). Alle weiteren Therapieoptionen spielen dagegen nur eine untergeordnete Rolle. [7]

Tabelle 3-25: Aktuelle Versorgungssituation von Chemotherapie-Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. [7]

Wirkstoff	Aktuelle Versorgungssituation
Capecitabin + Lapatinib (zweckmäßige Vergleichstherapie)	20,2 %
Vinorelbin + Trastuzumab*	15,2 %
Capecitabin + Trastuzumab*	12,9 %
Paclitaxel + Trastuzumab	9,6 %
* Kombination nicht zugelassen für das HER2-positive, metastasierte Mammakarzinom	

Vom G-BA wurden für T-DM1 unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien in Abhängigkeit von der Vorbehandlung der Patienten mit Anthrazyklinen bestimmt.

- Für Patienten mit Anthrazyklin-Vorbehandlung wird eine Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
- Für Patienten ohne vorangegangene Anthrazyklin-Behandlung differenziert der G-BA zusätzlich danach, ob diese grundsätzlich für eine Anthrazyklin-Behandlung in Frage kommen oder nicht:
 - Für die Patienten, die eine Anthrazyklin-Behandlung erhalten können, betrachtet der G-BA eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen als zweckmäßige Vergleichstherapie.
 - Ist dagegen eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht indiziert, so stehen dem Arzt aus Sicht des G-BA unterschiedliche Therapieoptionen innerhalb des zugelassenen Behandlungsspektrums zur Verfügung, die er nach seinem Ermessen einsetzen kann. [28]

Zur Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation für diese Patientengruppen werden erneut die Daten der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ herangezogen. Der Auswertung zugrunde liegen wiederum alle HER2-positiven Patientinnen, die zum Dokumentationszeitpunkt mit einer Chemotherapie für ihr metastasiertes Mammakarzinom behandelt wurden und bereits eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben (n = 178)

Analysiert man die im Rahmen des „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ dokumentierten Patientinnen im Hinblick auf ihre Anthrazyklin-Vorbehandlung, so zeigt sich, dass 72 % der Patientinnen eine vorangegangene Therapie mit einem Anthrazyklin erhalten haben, während 28 % bisher nicht mit einem Anthrazyklin behandelt wurden. [7]

Untersucht man die Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen in Bezug auf die aktuell verabreichten Behandlungsregime, so ist weiterhin Lapatinib + Capecitabin die am häufigsten eingesetzte Therapieoption (18,0 %), gefolgt von Vinorelbin + Trastuzumab (15,6 %) sowie Capecitabin + Trastuzumab und Paclitaxel + Trastuzumab (je 11,7 %). [7]

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich, wenn man die Patientinnen ohne vorangegangene Anthrazyklin-Behandlung im Hinblick auf die aktuellen Versorgungsanteile analysiert. Auch in dieser Gruppe ist die Kombination aus Capecitabin + Lapatinib das meist verwendete Regime (26,0 %), gefolgt von Capecitabin + Trastuzumab (16 %) und Vinorelbin + Trastuzumab (14 %). Eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen erhalten 8 % aller Patientinnen, die bisher noch nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind. [7]

Tabelle 3-26: Aktuelle Versorgungssituation von Chemotherapie-Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben, in Abhängigkeit von einer Anthrazyklin-Vorbehandlung [6]

Therapieregime	Aktuelle Versorgungssituation: Anthrazyklin-vorbehandelte Patientinnen	Aktuelle Versorgungssituation: Nicht Anthrazyklin-vorbehandelte Patientinnen
Capecitabin + Lapatinib	18,0 %	26,0 %
Vinorelbin + Trastuzumab	15,6 %	14,0 %
Capecitabin + Trastuzumab	11,7 %	16,0 %
Paclitaxel + Trastuzumab	11,7 %	4,0 %
Anthrazyklin-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie)	3,9 %	8,0 %

Der „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ erhebt auch, inwiefern die Wahl der aktuellen Therapie durch relevante Begleiterkrankungen beeinflusst wurde. Betrachtet man wieder die n = 178 Patientinnen, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben, so liegen aus Sicht der Ärzte bei einem Großteil dieser Patientinnen (84,3 %) keine therapierlevanten Begleiterkrankungen vor. Dies gilt auch, wenn man die mit Anthrazyklin vorbehandelten Patientinnen und die Patientinnen ohne Anthrazykline in der Vorbehandlung separat betrachtet (86,7 % vs. 78,0 % ohne therapierrelevante Begleiterkrankung). [7] Diese Zahlen legen nahe, dass die Therapiewahl, auch bezüglich der Gabe von Anthrazyklinen, in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht durch Begleiterkrankungen limitiert wird, sondern auf einer individuellen Therapieentscheidung von Arzt und Patient basiert.

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.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	97.607 EUR	131.378.482 EUR

Wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt, betragen die Jahrestherapiekosten mit T-DM1 97.607 € Bei einer Gesamtpatientenpopulation in 2014 von 1.346 ambulant behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile von T-DM1, wie oben dargestellt, ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten für die GKV von 131.378.482 €

Legt man auch hier das mediane PFS von 9,6 Monaten [1] als Therapiedauer zu Grunde so ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 75.963 € bzw. 102.246.198 € für die 1.346 Patienten große Population.

Unter Berücksichtigung der gemessenen Therapiedauer (EMILIA, [2]) von 7,6 Monaten ergeben sich Therapiekosten in Höhe von 59.443 € Unter Berücksichtigung der in 2014 antizipierten 1.346 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 80.341.251 €

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt fallen geringer aus als die Werte, welche in Kapitel 3.3.5 (Angaben zu den Jahrestherapiekosten) dargestellt werden. Dies liegt daran, dass die Anzahl der ambulant behandelten Patienten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile geringer ausfällt als die potentielle Patientenpopulation (Kapitel 3.2.4).

Die Kalkulation auf Basis der Versorgungsanteile unterstellt, dass, sobald T-DM1 in Deutschland verfügbar ist, alle Patienten unmittelbar damit behandelt werden. Da in der Realität davon auszugehen ist, dass eine zeitliche Entzerrung stattfindet, und viele Patienten

erst im Laufe des Jahres damit behandelt werden, entspricht diese Kalkulation somit einer Überschätzung der Kosten für die GKV.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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 der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de, mit Ausnahme von T-DM1) zu finden ist. Bei Epirubicin wurde zusätzlich auf die S3-Leitlinie Brustkrebs mit Stand Juli 2012 verwiesen. [5] Gemäß den Fachinformationen zu T-DM1 und zu Caelyx soll bis zum Progress der Erkrankung therapiert werden.

Die Fachinformation für Tyverb verweist bei den pharmakodynamischen Eigenschaften auf die randomisierte Studie der Phase-III (Tyverb in Kombination mit Capecitabin), für welche die Zeit bis zur Progression (TTP) der primäre Endpunkt darstellte. [3;13] Für alle anderen Anthrazykline wurde auf die Studien verwiesen.[10-12]

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von T-DM1 und den relevanten Vergleichstherapien als unzureichend eingestuft. Aus diesem

Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro kg Körpergewicht und pro m² KOF verwendet.

Zur Definition der „Durchschnittspatientin“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. [18;19]

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01. September 2013 – muss noch abgewartet werden). [21]

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. [20] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. Januar 2013 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,85 €). [21]

Die potentielle Änderung des Rabatts nach § 130a Abs. 1a SGB V zum 01.01.2014 wurde dabei nicht berücksichtigt. Die Kosten pro mg wurden auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Alle weiteren Berechnungen wurden jedoch auf Basis der exakten Werte kalkuliert.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service) vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit T-DM1, und den zweckmäßigen Vergleichstherapien durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand 01.09.2013) berechnet. [21] Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2013. [22]

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Verwurf wird nicht berücksichtigt.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6

Für Abschnitt 3.3.6 wurden unterschiedliche potenzielle Datenquellen bezüglich ihrer Eignung für die Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation untersucht. Neben den hier zitierten Dokumentationen – „HER2 BC Tracking Study“ und „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ – wurden auch die Daten aus öffentlichen Tumorregistern sowie das

„Tumorregister Mammakarzinom“ der iOMedico AG in Betracht gezogen. Die Entscheidung für die beiden erst genannten Quellen war dadurch bedingt, dass der Roche Pharma AG nur aus diesen Quellen Daten im benötigten Detailgrad zur Verfügung stehen, die es zum Beispiel erlauben, Patienten in Bezug auf ihre Vortherapien zu selektieren. Für diese beiden Quellen spricht auch, dass sich unter den dokumentierenden Ärzten sowohl Gynäkologen als auch Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befinden und somit das gesamte Spektrum behandelnder Einrichtungen abgebildet wird. Im „Tumorregister Mammakarzinom“ der iOMedico AG werden beispielsweise nur Patienten dokumentiert, die durch niedergelassene Onkologen behandelt werden. [7;26;29]

Methodik und Repräsentativität der beiden hier verwendeten Patientendokumentationen werden detaillierter bei den jeweiligen Referenzen dargestellt. [7;26]

Aktuelle Versorgungssituation und Herleitung der Behandlungsanteile mit T-DM1

Zur Herleitung der Annahmen zum Chemotherapie-Anteil innerhalb der Zielpopulation wurden die Ergebnisse der „HER2 BC Tracking Study“ herangezogen. [26] Die „HER2 BC Tracking Study“ ist die einzige der Roche Pharma AG vorliegende aktuelle Patientendokumentation, in der auch Fälle erfasst werden, die keine Chemotherapie erhalten. Für die im Rahmen dieses Nutzendossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse aller vier Wellen aus dem Jahr 2012 zugrunde gelegt (Welle 1: Q1 / 2012, Welle 2: Q2 / 2012, Welle 3: Q3 / 2012, Welle 4: Q4 / 2012).

Die Angaben zur vorangegangenen Therapie mit Trastuzumab und Taxanen bzw. Anthrazyklinen sowie zur Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen Therapiekombinationen basieren auf den Ergebnissen des „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“. [7] Für die in diesem Dossier zitierten Auswertungen wurden die Ergebnisse der beiden Wellen aus den Jahren 2010 und 2012 zusammengefasst (gepoolte Daten der Welle Q2 / 2010 und Welle Q2 / 2012).

Der Anteil der Patienten, die zukünftig mit T-DM1 behandelt werden, ist eine interne Annahme der Roche Pharma AG, die durch eine quantitative Marktforschung unterstützt wird, welche im Februar und März 2013 im Auftrag der Roche Pharma AG durch die Kantar Health GmbH durchgeführt wurde. [27] Im Rahmen dieser Studie wurden 110 Ärzte, die Brustkrebs behandeln, mittels computergestützter Telefoninterviews (CATI) zur Bekanntheit neuer Wirkstoffe und ihrem zukünftigen Therapieverhalten befragt.

Bei der Rekrutierung der Stichprobe wurde darauf geachtet, dass Ärzte aus beiden Facharztgruppen (Gynäkologen und Onkologen) sowie aus beiden Behandlungssektoren (Klinik und niedergelassener Bereich) in ausreichender Anzahl einbezogen wurden. Die befragten Ärzte verteilen sich folgendermaßen auf die vier Arztgruppen:

Tabelle 3-28: HER2-Awarenesstracker Welle 1 / 2013: Verteilung der befragten Ärzte auf die Facharztgruppen und Sektoren [27]

	Niedergelassen (%)	Klinik (%)	Gesamt (%)
Onkologe	30 (27 %)	20 (18 %)	50 (45 %)
Gynäkologe	27 (25 %)	33 (30 %)	60 (55 %)
Gesamt	57 (52 %)	53 (48 %)	110 (100 %)

Darüber hinaus wurde die Stichprobe so ausgesteuert, dass Ärzte aus allen Teilen der Bundesrepublik Deutschland befragt wurden. Dazu wurde das Bundesgebiet durch das Institut Kantar Health in drei geographische Regionen (Nord, Süd, Ost) eingeteilt. Nachfolgende Tabelle zeigt, wie sich die Ärzte auf diese drei Regionen verteilen. (siehe Tabelle 3-29).

Tabelle 3-29: HER2-Awarenesstracker Welle 1 / 2013: Regionale Verteilung der befragten Ärzte [27]

	Anzahl	Anteil
Nord	35	32 %
Süd	44	40 %
Ost	31	28 %
Gesamt	110	100 %

Im Rahmen der Befragung sollten die Ärzte unter anderem auf Basis eines Produktprofils von T-DM1 für verschiedene hypothetische Patientinnen angeben, welchen Anteil dieser Patientinnen sie nach dessen Zulassung mit T-DM1 behandeln würden. Die Krankheitsbilder der Patientinnen unterschieden sich in Bezug auf die Therapielinie, die Vorbehandlung, die Dauer des progressionsfreien Intervalls und das Alter der Patientin. In Abhängigkeit von diesen Eigenschaften gaben die Ärzte an, zwischen 60 % („Patientin, die innerhalb von 6 Monaten nach einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan progredient geworden ist“) und 83 % („Patientin, die bereits mit Trastuzumab, Lapatinib und verschiedenen Chemotherapien vorbehandelt ist und nun eine Drittlinietherapie erhalten soll“) ihrer Patientinnen mit T-DM1 behandeln zu wollen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu T-DM1 entnommen. [1]

Behandelte Patientinnen in klinischen Studien

Die Angaben zum Anteil von Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, sind dem „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ entnommen. [7]

Aufteilung ambulant / stationär

Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen aus der Patientendokumentation „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“. [7] Anders als bei der Herleitung der Versorgungsanteile basieren die Angaben nur auf der Welle Q2 / 2012, weil der entsprechende Parameter in dieser Welle erstmals in die Abfrage integriert wurde.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlungsanteile mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden dem „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ entnommen. [7]

Methodik des „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ [7]

Der „MMF Therapiemonitor Mammakarzinom“ ist eine Dokumentation realer Patientenfälle in Deutschland, die mit Unterstützung der Roche Pharma AG von der MMF GmbH durchgeführt wird (Erhebungszeitraum jeweils ein Monat). Erfasst werden die aktuelle Behandlungssituation beim adjuvanten und metastasierten Mammakarzinom (Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie) sowie alle abgeschlossenen Behandlungsschritte der Vortherapie. Pro Erhebungswelle nehmen bis zu 300 Einrichtungen teil, unter denen sich Gynäkologen und Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich befinden. Jedes teilnehmende Zentrum dokumentiert dabei nach einem bestimmten Schlüssel Patientenfälle ausgehend von einem Stichtag konsequent zeitlich rückwärts die jeweils letzten Patientinnen unter adjuvanter bzw. metastasierter Therapie. Im Rahmen der Erhebung dürfen ausschließlich Patientinnen erfasst werden, die im Dokumentationszeitraum mit klassischer Chemotherapie oder einer Chemotherapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie behandelt wurden und bereits mindestens drei Therapiezyklen erhalten haben. Pro Erhebungswelle werden auf diese Weise ungefähr 1.500 Patientenfälle erfasst.

Für die in diesem Dossier zitierten Auswertungen wurden die Ergebnisse aus den Jahren 2010 und 2012 zusammengefasst (gepoolte Daten der Welle Q2 / 2010 und Welle Q2 / 2012). Die Auswahl der Wellen ist dadurch bedingt, dass nur alle zwei Jahre eine umfangreiche Erfassung aller Vortherapie-Linien durchgeführt wird, während in den dazwischen liegenden halbjährlichen Wellen nur die jeweils vorangegangene Therapielinie vollständig erfasst wird.

Die Verteilung der Patientinnen auf die verschiedenen klinischen Abteilungen und Versorgungsstufen sowie niedergelassenen Praxen erfolgt dabei auf Basis einer zweijährlich der Erhebung vorangehenden Zentrumsbefragung der MMF GmbH zur Versorgungsstruktur (Erhebungsphase I). Hierbei werden alle Einrichtungen, die mit der Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland befasst sind, unabhängig von ihrer Teilnahme an der Haupterhebung (Erhebungsphase II), bezüglich der Quartalsinzidenzen in ihrer Einrichtung befragt. Die Auswertungsergebnisse der Zentrumsbefragung bestimmen dann die Zuweisung von zu dokumentierenden Fällen auf die verschiedenen Einrichtungstypen, Versorgungsstufen und Regionen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die dokumentierten Daten die realen Versorgungsverhältnisse widerspiegeln.

Weiterführende Angaben zur Methodik und Repräsentativität der erhobenen Daten stehen als Anlage zur Verfügung. [7]

Methodik der „HER2 BC Tracking Study“ [26]

Die “HER2 BC Tracking Study” ist eine internationale Patientendokumentation, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG zweimal jährlich durch die Genactis SAS in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es, den Status-Quo der Behandlung beim HER2-positiven Mammakarzinom zu erfassen. Für die im Rahmen des vorliegenden Dossiers verwendeten Daten wurden die gepoolten Ergebnisse der vier Wellen aus dem Jahr 2012 zugrunde gelegt. Insgesamt wurden in jeder dieser Wellen jeweils zwischen 45 und 51 internistische Onkologen und Gynäkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich in Deutschland befragt. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentiert dabei prospektiv alle Patientenfälle mit HER2-positivem Mammakarzinom, bei denen er innerhalb eines bestimmten Zeitfensters eine medikamentöse Therapie einleitet. Ziel dieser Vorgabe ist es, das Risiko einer Patientenselektion zu minimieren und eine Patientendokumentation gemäß dem realen Patientenaufkommen zu gewährleisten. In jeder der vier Erhebungswellen wurden für Deutschland zwischen 450 und 543 Fälle dokumentiert.

Die Rekrutierung der Ärzte erfolgte randomisiert durch Genactis SAS. Durch die Vorgabe von Quoten für die Fachrichtung und den Behandlungssektor soll gewährleistet werden, dass aus allen Behandlungsbereichen Ärzte in die Stichprobe einbezogen wurden. Weiterführende Angaben zur Methodik und Repräsentativität der erhobenen Daten stehen als Anlage zur Verfügung. [26]

3.3.8 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. Kadcyla[®] Fachinformation Deutschland 11.2013. 2013.
- (2) Roche. Update Clinical Study Report - Protocol TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy - Report No. 1053350, January 2013. 2013.
- (3) GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten Fachinformation [online] 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (4) Roche. Xeloda Fachinformation [online] 05.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.
- (5) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032-045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.
- (6) Roche. Clinical Study Report –TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab based Therapy – Report No. 1044311, July 2012. Date of Report 08/2012. 2012.
- (7) MMF GmbH. Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2010 und Q2/2012. 2012.
- (8) MMF GmbH. Mammakarzinom 2011 und 2012 Zusatzauswertung Patient-Shares der Anthrazykline. 2012.
- (9) Zyo Pharma. Epirubicin Zyo Fachinformation [online] 03.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.10.2013]. 2010.
- (10) Hamilton A, Larsimont D, Paridaens R, Drijkoningen M, van de Vijver M, Bruning P, et al. A Study of the Value of p53, HER2, and Bcl-2 in the Prediction of Response to Doxorubicin and Paclitaxel as Single Agents in Metastatic Breast Cancer: A Companion Study to EORTC 10923. *Clinical Breast Cancer* 2000 Oct;1(3):233-40.
- (11) Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JGM, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel Versus Doxorubicin as First-Line Single-Agent Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A European Organization for Research and Treatment of

- Cancer Randomized Study With Cross-Over. Journal of Clinical Oncology 2000 Feb 14;18(4):724.
- (12) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N.Engl.J.Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- (13) Janssen. Caelyx[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 11.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.
- (14) Cephalon. Myocet[®] Fachinformation [online] 11.2011. URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 09.10.2013]. 2011.
- (15) WIdO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. URL: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html [Aufgerufen am 02.04.2013]. 2013.
- (16) Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R, WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online] 2013. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Aufgerufen am 09.10.2013]. 2013.
- (17) WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online] 04.2013. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html 2013;[Aufgerufen am 15.10.2013].
- (18) Destatis. Mikrozensus 2009- Körpermaße der Bevölkerung [online] 2011. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile, [Aufgerufen am 16.03.2012]. 2011.
- (19) DuBois D., Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989 Sep;5(5):303-11.
- (20) Bundesministerium der Justiz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 21. Juli 2012 (BGBl. I S. 1613) geändert worden ist) [online] 12.1988. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 29.08.2012]. 1988.
- (21) WINAPO SQL Lauer Taxe. LAUER-Taxe zu Tyverb, Xeloda (500 + 150 mg), Caelyx (20 mg/10 mL), Myocet (Set 50 mg Trockensubstanz), Endoxan (1 g Trockensubstanz), Epirubicin ZYO (200 mg) [online] 01.09.2013. [Aufgerufen am 01.09.2013]. 2013.
- (22) KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4/2013. URL: <http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm> [Aufgerufen am 09.10.2013]. 2013.

- (23) Erweiterter Bewertungsausschuss. BESCHLUSS des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 304. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) zur ausgabenneutralen Anhebung des Orientierungswertes nach § 87 Abs. 2e SGB V und zur Angleichung von Orientierungswert und kalkulatorischem Punktwert mit Wirkung zum 1. Oktober 2013 [online] 04.2013. URL: http://www.kbv.de/media/sp/2013_04_19_ba304_1.pdf [Aufgerufen am 19.09.2013]. 2013.
- (24) GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 [online] 29.02.2012. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Ergaenzungsvereinb_Stand_2012-03-01_19132.pdf [Aufgerufen am 10.07.2012]. 2012.
- (25) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA für die Therapie mit T-DM1 beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen HER2-positiven Brustkrebs nach Progression nach Taxan und Trastuzumab. Gutachten 2013.
- (26) Genactis SAS. Ergebnisse und Informationen zur Methodik und Repräsentativität der Patientendokumentation „HER2 BC Tracking Study“; Wellen Q1/2012, Q2/2012, Q3/2012 sowie Q4/2012. 2012.
- (27) Kantar Health GmbH. Ergebnisse einer Befragung von Ärzten, die Mammakarzinome behandeln, durch die Kantar Health GmbH; Welle 01/2013. 2013.
- (28) G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 6. März 2013 für die Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und Mitteilung über Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; 29.05.2013 2013
- (29) Iomedico. Tumorregister Mammakarzinom. Auswertung August 2012. 2012

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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 Anhang 1 der SmPC zu Trastuzumab Emtansin übernommen. [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.

Diagnostik

Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin 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

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 Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Trastuzumab.

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 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. 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 abgebrochen werden.

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

Verspätete oder versäumte Dosen

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. Die nächste Dosis sollte in Übereinstimmung mit den Dosierungsempfehlungen verabreicht werden.

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.

Dosisänderung

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

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

Tabelle 3-30: 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 3-31: Richtlinien zur Dosisänderung bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT)

Grad 2 ($> 2,5$ bis $\leq 5 \times$ ULN)	Grad 3 (> 5 bis $\leq 20 \times$ ULN)	Grad 4 ($> 20 \times$ ULN)
Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis AST/ALT wieder Grad ≤ 2 ($> 2,5$ bis $< 5 \times$ ULN) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 3-30).	Trastuzumab Emtansin absetzen.

ALT = Alanintransaminase; AST = Aspartattransaminase; ULN (Upper Limit of Normal) = obere Grenze des Normalwertes.

Tabelle 3-32: Richtlinien zur Dosisänderung bei Hyperbilirubinämie

Grad 2 ($> 1,5$ bis $\leq 3 \times$ ULN)	Grad 3 (> 3 bis $\leq 10 \times$ ULN)	Grad 4 ($> 10 \times$ ULN)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 ($>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) erreicht hat. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 ($>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 3-30).	Trastuzumab Emtansin absetzen.

ULN (Upper Limit of Normal) = obere Grenze des Normalwertes.

Tabelle 3-33: Richtlinien zur Dosisänderung bei Thrombozytopenie

Grad 3	Grad 4
(Thrombozyten: 25.000 bis $< 50.000/\text{mm}^3$)	(Thrombozyten: $< 25.000/\text{mm}^3$)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Thrombozytenzahl wieder Grad ≤ 1 (d.h. Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$) erreicht hat. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Thrombozytenzahl wieder Grad ≤ 1 (d.h. Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 3-30).

Tabelle 3-34: Dosisänderungen bei linksventrikulärer Dysfunktion

LVEF < 40 %	LVEF > 45 %	LVEF 40 % bis ≤ 45 % und Abnahme um < 10 % Punkte gegenüber dem Ausgangswert	LVEF 40 % bis ≤ 45 % und Abnahme um ≥ 10 % Punkte gegenüber dem Ausgangswert	Sympto-matische kongestive Herzinsuffizienz (KHI)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 40 % bestätigt wird, Trastuzumab Emtansin absetzen.	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen.	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn die LVEF nicht wieder innerhalb von 10 % Punkten Abweichung gegenüber dem Ausgangswert liegt, Trastuzumab Emtansin absetzen.	Trastuzumab Emtansin absetzen.

LVEF = (Left ventricular Ejection Fraction) = Linksventrikuläre Auswurfsfraktion.

Periphere Neuropathie

Trastuzumab Emtansin soll bei Patienten mit peripherer Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 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 ≥ 65 Jahren erforderlich. Da es begrenzte Daten zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahren gibt, liegen keine ausreichenden Daten in dieser Subgruppe vor. 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht, da es im Anwendungsgebiet metastasierter Brustkrebs (MBC) keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Art der Anwendung

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 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 Kadcyła (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Trastuzumab.

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.

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

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 ALT/AST-Abweichungen steigt bei nachfolgenden 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 verwechselt worden sein.

Vor Einleitung einer Behandlung und vor jeder Dosis sollte die Leberfunktion überprüft werden. Patienten mit erhöhten Ausgangs-ALT-Werten (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.

In Leberbiopsien wurden bei Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurden, Fälle nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH) der Leber festgestellt. Eine NRH ist eine seltene Lebererkrankung, die durch eine ausgedehnte gutartige Transformation des Leberparenchyms zu kleinen regenerativen Knötchen charakterisiert ist. 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 zirrroseähnlichen 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 $> 2,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ vor Behandlungsbeginn nicht untersucht. Bei Patienten mit Serumtransaminasen $> 3 \times \text{ULN}$ und gleichzeitigen Gesamtbilirubinwerten $> 2 \times \text{ULN}$ sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen 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 linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) $< 40 \%$ beobachtet wurde, stellt eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI) ein potenzielles Risiko dar. 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 ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Die Herzfunktion sollte mit Standarduntersuchungen (Ultraschalluntersuchung des Herzens oder Multigated Acquisition [MUGA]-Scan) vor Beginn einer Behandlung, sowie in regelmäßigen Abständen (z.B. alle drei Monate) während der Behandlung, kontrolliert werden. In klinischen Studien hatten die eingeschlossenen Patienten vor Therapiebeginn eine LVEF von $\geq 50 \%$. Patienten mit einer Anamnese von kongestiver Herzinsuffizienz (KHI), schwerwiegender, behandlungsbedürftiger kardialer Arrhythmie, Anamnese von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung oder mit vorliegender Ruhedyspnoe wegen fortgeschrittener maligner Tumoren, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Im Falle einer linksventrikulären Dysfunktion soll die Verabreichung verschoben oder die Behandlung abgesetzt werden.

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 abgebrochen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wurde bei Patienten, die Trastuzumab aufgrund einer Überempfindlichkeit dauerhaft abgebrochen 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 abgebrochen werden.

Thrombozytopenie

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

Fälle von Blutungen mit tödlichem Ausgang wurden beobachtet. Schwere Fälle hämorrhagischer Ereignisse, einschließlich Blutungen im zentralen Nervensystem, wurden in klinischen Studien berichtet. Diese Ereignisse waren unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit. In einigen der beobachteten Fälle erhielten Patienten auch eine Therapie mit Antikoagulanzen.

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 Antikoagulanzen 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 angewandt werden, bis die Thrombozytenzahl wieder auf Grad 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) angestiegen ist.

Neurotoxizität

In klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin wurde über periphere Neuropathie berichtet, die meist von Grad 1 und vorwiegend sensorisch war. Patienten, die bei Studienbeginn eine

periphere Neuropathie von Grad ≥ 3 hatten, wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin sollte bei Patienten mit einer peripheren Neuropathie von Grad 3 oder 4 unterbrochen werden, bis die Symptome abklingen oder sich auf Grad ≤ 2 verbessern. Die Patienten sollen kontinuierlich klinisch auf Zeichen/Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

Natriumgehalt in den sonstigen Bestandteilen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 6 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 Föten 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 Föten 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 Föten 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 6 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 keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 sollten angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

Inkompatibilitäten

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.

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 Kadcyła sollte in Polyvinylchlorid- (PVC) oder latexfreien PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeuteln verdünnt werden.

Die Anwendung eines 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 geprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyła (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 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 4,5 mg/ml (0,45%iger) Natriumchloridinfusionslösung oder 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridinfusionslösung. Glukoselösung (5 %) darf nicht verwendet werden. 4,5 mg/ml (0,45%ige) Natriumchloridinfusionslösung kann ohne einen 0,22-Mikron-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) verwendet werden. Wenn 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridinfusionslösung verwendet wird, muss ein 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.

Nicht zutreffend.

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 (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [1]:

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.

Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin 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.

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 Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

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 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. 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 abgebrochen werden.

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

Verspätete oder versäumte Dosen

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. Die nächste Dosis sollte in Übereinstimmung mit den Dosierungsempfehlungen verabreicht werden.

Dosisänderung

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

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

Tabelle 3-35: 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 3-36: Richtlinien zur Dosisänderung bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT)

Grad 2 (> 2,5 bis ≤ 5 × ULN)	Grad 3 (> 5 bis ≤ 20 × ULN)	Grad 4 (> 20 × ULN)
Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis AST/ALT wieder Grad ≤ 2 (> 2,5 bis < 5 x ULN) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 3-35).	Trastuzumab Emtansin absetzen.

ALT = Alanintransaminase; AST = Aspartattransaminase; ULN (Upper Limit of Normal) = obere Grenze des Normalwertes.

Tabelle 3-37: Richtlinien zur Dosisänderung bei Hyperbilirubinämie

Grad 2 ($> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Grad 3 (> 3 bis $10 \times$ ULN)	Grad 4 ($> 10 \times$ ULN)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 ($>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) erreicht hat. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 ($>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 3-35).	Trastuzumab Emtansin absetzen.

ULN (Upper Limit of Normal) = obere Grenze des Normalwertes.

Tabelle 3-38: Richtlinien zur Dosisänderung bei Thrombozytopenie

Grad 3	Grad 4
(Thrombozyten: 25.000 bis $< 50.000/\text{mm}^3$)	(Thrombozyten: $< 25.000/\text{mm}^3$)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Thrombozytenzahl wieder Grad ≤ 1 (d.h. Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$) erreicht hat. Keine Dosisanpassung erforderlich.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen bis Thrombozytenzahl wieder Grad ≤ 1 (d.h. Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$) erreicht hat und dann Dosis reduzieren (siehe Tabelle 3-35).

Tabelle 3-39: Dosisänderungen bei linksventrikulärer Dysfunktion

LVEF < 40 %	LVEF > 45 %	LVEF 40 % bis ≤ 45 % und Abnahme um < 10 % Punkte gegenüber dem Ausgangswert	LVEF 40 % bis ≤ 45 % und Abnahme um ≥ 10 % Punkte gegenüber dem Ausgangswert	Sympto-matische kongestive Herzinsuffizienz (KHI)
Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn LVEF < 40 % bestätigt wird, Trastuzumab Emtansin absetzen.	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen.	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen.	Trastuzumab Emtansin nicht verabreichen. LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen. Wenn die LVEF nicht wieder innerhalb von 10 % Punkten Abweichung gegenüber dem Ausgangswert liegt, Trastuzumab Emtansin absetzen.	Trastuzumab Emtansin absetzen.

LVEF = (Left ventricular Ejection Fraction) = Linksventrikuläre Auswurfsfraktion

Periphere Neuropathie

Trastuzumab Emtansin soll bei Patienten mit peripherer Neuropathie von Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤ 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 ≥ 65 Jahren erforderlich. Da es begrenzte Daten zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahren gibt, liegen keine ausreichenden Daten in dieser Subgruppe vor. 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht, da es im Anwendungsgebiet metastasierter Brustkrebs (MBC) keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen gibt.

Art der Anwendung

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.

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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. [1]

Risikomanagement-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 (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 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:

- Kadcyła Fachinformation
- Information für das medizinische Fachpersonal

Die Broschüre für das medizinische Fachpersonal muss folgende Kerninformationen enthalten:

1. Bei Kadcyła und Herceptin handelt es sich um zwei sehr unterschiedliche Produkte mit verschiedenen Wirkstoffen, die niemals gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Kadcyła ist KEIN Generikum von Herceptin und besitzt andere Eigenschaften, Indikationen und Dosierungen.
2. Kadcyła ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und enthält den humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab und das Mikrotubuli-hemmende Maytansin-Derivat DM1.
3. Kadcyła darf nicht durch Herceptin ersetzt oder mit Herceptin kombiniert werden.
4. Kadcyła darf nicht in Kombination mit Chemotherapie verabreicht werden.
5. Kadcyła 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 Kadcyła und der vollständige INN (Trastuzumab Emtansin) 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 Kadcyła und nicht um Herceptin handelt.
9. Beschreibung der Hauptunterschiede zwischen Kadcyła 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
Einreichen der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Hauptstudie, sobald verfügbar	November 2014
Einreichen des finalen Studienberichts der Studie MARIANNE, sobald verfügbar	April 2017
Einreichen des finalen Studienberichts der Studie TH3RESA, sobald verfügbar	August 2016

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

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 3-40: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [2]

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige erkannte Risiken		
ILD/ARDS	<p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Pulmonale Toxizität</u></p> <p>Es wird eine Übersicht über beobachtete Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD), einschließlich Pneumonitis, bei Patienten unter Trastuzumab Emtansin gegeben, von denen einige zu akutem Atemnotsyndrom führten. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin bei Patienten abzusetzen, bei denen ILD oder Pneumonitis diagnostiziert wird. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen Krebserkrankung und Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko für pulmonale Ereignissen besteht.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Pneumonitis (ILD) ist als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt.</p>	
Hepatotoxizität	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung, Dosisanpassung</u> Bei erhöhten AST/ALT-Werten oder Hyperbilirubinämie unterschiedlichen Intensitätsgrads (Grad 2 bis 4) werden Empfehlungen für eine temporäre Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch gegeben.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Hepatotoxizität</u> Es wird eine Übersicht über beobachtete Hepatotoxizitätsereignisse in klinischen Studien gegeben. Dem medizinischen Fachpersonal wird geraten, die Leberfunktion des Patienten vor Beginn der Behandlung und vor jeder Dosis Trastuzumab Emtansin zu untersuchen. Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit erhöhten ALT-Werten vor Behandlungsbeginn (z. B. aufgrund von Lebermetastasen) für eine Leberschädigung prädisponiert sind und ein höheres Risiko für ein Leberereignis vom Grad 3–5 oder erhöhte Leberfunktionswerte besteht. Es wird auf Abschnitt 4.2 verwiesen. In der Produktinformation wird auch angegeben, dass Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit Serumtransaminasen > 2,5 x ULN oder einem Gesamtbilirubinwert > 1,5 x ULN vor Beginn der Behandlung nicht untersucht wurde. Ärzte werden darüber informiert, dass Trastuzumab Emtansin bei gleichzeitigem Auftreten von Serumtransaminasen > 3 x ULN und einem begleitenden Gesamtbilirubinwert > 2 x ULN dauerhaft abzusetzen ist.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Es wird eine Zusammenfassung beobachteter</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Hepatotoxizitätsereignisse in klinischen Studien gegeben.	
Noduläre regenerative Hyperplasie (NRH)	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Hepatotoxizität</u></p> <p>Es wird eine Übersicht über NRH-Ereignisse gegeben. Dem medizinischen Fachpersonal wird geraten, NRH bei allen Patienten mit klinischen Symptomen eines Pfortaderhochdrucks, aber normalen Transaminasewerten und ohne Anzeichen einer Zirrhose, in Betracht zu ziehen. Bei Diagnose einer NRH muss die Therapie mit Trastuzumab Emtansin abgesetzt werden.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Es wird eine kurze Zusammenfassung des Auftretens von NRH und Pfortaderhochdruck in klinischen Studien gegeben. Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie und Pfortaderhochdruck sind als gelegentliche Nebenwirkungen aufgeführt.</p>	Keine Vorschläge.
Linksventrikuläre Dysfunktion	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung, Dosisanpassung</u></p> <p>Bei reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) unterschiedlichen Grads werden Empfehlungen für eine temporäre Unterbrechung oder das Absetzen der Therapie gegeben.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Linksventrikuläre Dysfunktion</u></p> <p>Es wird eine Übersicht über beobachtete Ereignisse einer linksventrikulären Dysfunktion in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin sowie über generelle Risikofaktoren für kardiale Ereignisse gegeben. Dem medizinischen Fachpersonal wird geraten, vor Beginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin Standardtests der Herzfunktion durchzuführen. Es wird darauf hingewiesen, dass alle Patienten, die an der Zulassungsstudie für Trastuzumab Emtansin teilnahmen, eine LVEF $\geq 50\%$ vor Therapiebeginn hatten. Patienten mit einer Anamnese von kongestiver Herzinsuffizienz (KHI), schwerwiegender,</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>behandlungsbedürftiger kardialer Arrhythmie, Anamnese von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung oder mit vorliegender Ruhedyspnoe wegen fortgeschrittener maligner Tumoren, wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Es wird auf Abschnitt 4.2 verwiesen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Es wird eine Zusammenfassung der Ereignisse einer linksventrikulären Dysfunktion in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin gegeben.</p>	
<p>Infusionsbedingte Reaktionen</p>	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung</u> Dem medizinischen Fachpersonal wird empfohlen, die Anfangsdosis als Infusion über 90 Minuten zu applizieren. Außerdem werden Hinweise zur Dauer der Beobachtung während und nach der Infusion gegeben. Dem medizinischen Fachpersonal wird geraten, die Infusionsgeschwindigkeit von Trastuzumab Emtansin zu verlangsamen bzw. die Infusion zu unterbrechen, wenn der Patient infusionsbedingte Symptome entwickelt. Bei Auftreten lebensbedrohlicher infusionsbedingter Reaktionen ist Trastuzumab Emtansin abzusetzen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen</u> Es wird eine Übersicht über infusionsbedingte Reaktionen gegeben, die in klinischen Studien mit Trastuzumab Emtansin beobachtet wurden. Das medizinische Fachpersonal wird darüber informiert, dass die Therapie bei schweren oder lebensbedrohlichen infusionsbedingten Reaktionen ggf. unterbrochen oder abgesetzt werden muss. Es wird auf Abschnitt 4.2 verwiesen. Außerdem wird das medizinische Fachpersonal darauf hingewiesen, dass die Patienten auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen sind, insbesondere während der ersten Infusion, und dass Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine entsprechende Notfallausrüstung für den sofortigen Einsatz bereitzuhalten sind.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Es wird eine Zusammenfassung der Ereignisse</p>	<p>Keine Vorschläge.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	infusionsbedingter Reaktionen in klinischen Studien gegeben. Außerdem werden Richtlinien für eine Behandlungsunterbrechung aufgeführt.	
Überempfindlichkeit	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung</u></p> <p>Dem medizinischen Fachpersonal wird empfohlen, die Anfangsdosis als Infusion über 90 Minuten zu applizieren. Außerdem werden Hinweise zur Dauer der Beobachtung während und nach der Infusion gegeben. Dem medizinischen Fachpersonal wird geraten, die Infusionsgeschwindigkeit von Trastuzumab Emtansin zu verlangsamen bzw. die Infusion zu unterbrechen, wenn der Patient infusionsbedingte Symptome entwickelt. Bei Auftreten lebensbedrohlicher infusionsbedingter Reaktionen ist Trastuzumab Emtansin abzusetzen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</u></p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile ist als Gegenanzeige für eine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin aufgeführt.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>Dem medizinischen Fachpersonal wird mitgeteilt, dass Trastuzumab Emtansin nicht bei Patienten untersucht wurde, bei denen Trastuzumab aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen dauerhaft abgesetzt worden ist und dass von der Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei solchen Patienten abgeraten wird. In Abschnitt 4.4 wird auch angegeben, dass schwerwiegende, allergische/anaphylaktoide Infusionsreaktionen in klinischen Studien beobachtet worden sind. Es wird darauf hingewiesen, dass die Patienten auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu überwachen sind und dass Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine entsprechende Notfallausrüstung für den sofortigen Einsatz bereitzuhalten sind.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Es wird eine Zusammenfassung beobachteter Arzneimittelüberempfindlichkeit in klinischen Studien gegeben. Arzneimittelüberempfindlichkeit ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Thrombozytopenie	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosisanpassung</u></p> <p>Bei Thrombozytopenie unterschiedlichen Intensitätsgrads (Grad 3-4) werden Empfehlungen für eine temporäre Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie gegeben.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Thrombozytopenie</u></p> <p>Das medizinische Fachpersonal wird darüber informiert, dass Thrombozytopenie in klinischen Studien häufig beobachtet wurde und dass dies die häufigste Nebenwirkung war, die zu einem Absetzen der Therapie führte.</p> <p>Es wird eine Übersicht über Blutungsereignisse in klinischen Studien gegeben, die auch Ereignisse mit tödlichem Ausgang einschließt.</p> <p>Dem medizinischen Fachpersonal wird geraten, Patienten mit Thrombozytopenie und Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, sollten während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin engmaschig überwacht werden. Es wird auch darauf hingewiesen, dass Trastuzumab Emtansin nicht bei Patienten untersucht wurde, deren Thrombozytenwert vor Behandlungsbeginn bei $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ lag. Es wird empfohlen, die Thrombozytenwerte vor jeder Applikation von Trastuzumab Emtansin zu überprüfen. Falls der Rückgang der Thrombozytenzahl eine Ausprägung Grad 3 oder höher annimmt, sind Ärzte angewiesen, Trastuzumab Emtansin nicht mehr anzuwenden, bis der Thrombozytenwert wieder auf Grad 1 angestiegen ist. Es wird auf Abschnitt 4.2 verwiesen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Es wird eine Zusammenfassung beobachteter Thrombozytopenien in klinischen Studien gegeben. Blutungen und Thrombozytopenie sind als sehr häufige Nebenwirkungen aufgeführt.</p>	Keine Vorschläge.
Periphere Neuropathie	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosisanpassung</u></p> <p>Bei Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 3 oder 4 wird</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>empfohlen, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen und die Dosis bei der Weiterbehandlung zu reduzieren, bis die Symptome sich auf Grad 2 oder weniger verbessern.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Neurotoxizität</u> Es wird eine Übersicht über Neurotoxizitätsereignisse in klinischen Studien gegeben. Das medizinische Fachpersonal wird darüber informiert, dass Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 3 oder 4 vorübergehend unterbrochen werden sollte, bis die Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 2 oder weniger verbessern. Es wird darauf hingewiesen, dass die Patienten kontinuierlich auf Anzeichen/Symptome von Neurotoxizität überwacht werden müssen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Es wird eine Zusammenfassung der Neurotoxizitätsereignisse in klinischen Studien gegeben. Periphere Neuropathie ist als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>	
Neutropenie	<p><i>Routine-Produktinformation</i> <u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Neutropenie ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>	Keine Vorschläge.
Anämie	<p><i>Routine-Produktinformation</i> <u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u> Anämie ist als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige mögliche Risiken		
Schädigung des Fetus	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p>Es wird eine Übersicht über Fälle von Schädigungen des Fetus nach der Markteinführung gegeben. Es wird darauf hingewiesen, dass die DM1-Komponente von Trastuzumab Emtansin vermutlich teratogen und möglicherweise embryotoxisch ist. Das medizinische Fachpersonal wird darauf hingewiesen, dass von der Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren abgeraten wird. Frauen sollten vor einer Schwangerschaft auf die Möglichkeit einer Schädigung des Fetus hingewiesen werden. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass Frauen, die während der Behandlung schwanger werden, ihren Arzt aufsuchen müssen. Zusätzlich wird empfohlen, die Schwangerschaft durch ein multidisziplinäres Team engmaschig zu überwachen, wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden muss. Es wird angeführt, dass gebärfähige Frauen während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin und mindestens 6 Monate lang nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden sollten und dass dies auch für männliche Patienten bzw. deren Partnerinnen gilt.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit: Beeinträchtigung der Fertilität und Hinweise auf Teratogenität</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass keine Fertilitätsstudien mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt wurden. Obwohl im präklinischen Programm keine Entwicklungstoxizität unter Trastuzumab vorherzusehen war, wurde dies in der klinischen Anwendung festgestellt. Es wird auch beschrieben, dass in präklinischen Studien mit Maytansin eine Entwicklungstoxizität festgestellt wurde, was darauf hindeutet, dass auch DM1 ähnlich teratogen und möglicherweise embryotoxisch ist.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Beeinträchtigung der Fertilität	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p>In der Fachinformation wird angegeben, dass keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt wurden.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit: Beeinträchtigung der Fertilität und Hinweise auf Teratogenität</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass keine Fertilitätsstudien mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt wurden. Obwohl im präklinischen Programm keine Entwicklungstoxizität unter Trastuzumab vorherzusehen war, wurde dies in der klinischen Anwendung festgestellt. Es wird auch beschrieben, dass in präklinischen Studien mit Maytansin eine Entwicklungstoxizität festgestellt wurde, was darauf hindeutet, dass auch DM1 ähnlich teratogen und möglicherweise embryotoxisch ist.</p>	Keine Vorschläge.
Medikationsfehler	<p>Dieses Risiko wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben und in der Routine-Verpackung erwähnt.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dauer und Art der Anwendung, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</u></p> <p>In diesen Abschnitten wird das medizinische Fachpersonal angewiesen, die Etiketten der Durchstechflaschen zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass das richtige Arzneimittel verabreicht wird und Medikationsfehler verhindert werden.</p>	<p>Schulungsmaterial bezüglich Medikationsfehler:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Aufklärungsbroschüre <p>Fachinformation Kadcyła</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p>Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung, Patienten mit Leberfunktionsstörungen</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Dosierung, Leberfunktionsstörungen</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass bei Patienten mit Leberinsuffizienz keine formale Studie zur Pharmakokinetik durchgeführt wurde.</p>	Keine Vorschläge.
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist gegenwärtig nicht bekannt. Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Anpassung der Anfangsdosis von Trastuzumab Emtansin notwendig ist, dass aber aufgrund unvollständiger Daten keine Ermittlung der potenziellen Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung möglich ist. Den Ärzten wird empfohlen, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung engmaschig zu überwachen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Dosierung, Nierenfunktionsstörungen</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass die Kreatinin-Clearance bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin hat. Die pharmakokinetischen Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt, sodass keine Dosierungsempfehlungen erteilt werden können.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten mit LVEF < 50%	<p>Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei Patienten mit einer LVEF < 50% wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>In der Produktinformation ist angeführt, dass keine Behandlung mit Trastuzumab Emtansin bei Patienten begonnen wurde, die vor Therapiebeginn eine LVEF < 50% aufwiesen.</p>	Keine Vorschläge.
Sicherheit bei älteren Patienten (≥75 Jahre)	<p>Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei älteren Patienten wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung, Ältere Patienten</u></p> <p>Das medizinische Fachpersonal wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten der Altersgruppe ≥ 65 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich ist, dass aufgrund unzureichender Daten die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahren nicht ermittelt werden kann und dass das Alter keinen Einfluss auf die PK von Trastuzumab Emtansin hatte.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.1. Klinische Wirksamkeit</u> In der Produktinformation wird angegeben, dass die Hazard Ratios für ein progressionsfreies Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre 1,06 (95%-KI: 0,8, 1,66) bzw. 1,05 (95%-KI: 0,58, 1,91) betrug.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Ältere Patienten</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass das Alter keinen Einfluss auf die PK von Trastuzumab Emtansin hatte.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei schwangeren Frauen	<p>Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei schwangeren Frauen wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p>Es wird eine Übersicht über Fälle von Schädigungen des Fetus im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung gegeben. Es wird darauf hingewiesen, dass die DM1-Komponente von Trastuzumab Emtansin vermutlich teratogen und möglicherweise embryotoxisch ist. Dem medizinischen Fachpersonal wird mitgeteilt, dass von der Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren abgeraten wird, dass Frauen vor einer Schwangerschaft auf die Möglichkeit einer Schädigung des Fetus hingewiesen werden sollten und dass Frauen, die schwanger werden, ihren Arzt aufsuchen müssen. Zusätzlich wird empfohlen, die Schwangerschaft durch ein multidisziplinäres Team engmaschig zu überwachen, wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden muss. Es wird angeführt, dass gebärfähige Frauen während der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin und mindestens 6 Monate lang nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden sollten und dass dies auch für männliche Patienten bzw. deren Partnerinnen gilt.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit: Beeinträchtigung der Fertilität und Hinweise auf Teratogenität</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass keine Fertilitätsstudien mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt wurden. Obwohl im präklinischen Programm keine Entwicklungstoxizität unter Trastuzumab vorherzusehen war, wurde dies in der klinischen Anwendung festgestellt. Es wird auch beschrieben, dass in präklinischen Studien mit Maytansin eine Entwicklungstoxizität festgestellt wurde, was darauf hindeutet, dass auch DM1 ähnlich teratogen und möglicherweise embryotoxisch ist.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei stillenden Frauen	<p>Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei stillenden Frauen wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p>In der Produktinformation wird angegeben, dass nicht bekannt ist, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht, dass Frauen vor Beginn der Therapie mit Trastuzumab Emtansin abstillen sollten, weil viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und weil die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Kindern besteht und dass das Stillen erst 6 Monate nach Abschluss der Therapie begonnen werden sollte.</p>	Keine Vorschläge.
Anwendung bei männlichen Patienten	<p>Der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Sicherheit bei männlichen Patienten wird in der Produktinformation ausreichend beschrieben.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Andere spezielle Patientengruppen</u></p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die meisten Patienten in den klinischen Studien weiblich waren und dass deswegen der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab Emtansin nicht formal beurteilt worden ist.</p>	Keine Vorschläge.
Klinischer Einfluss anti-therapeutischer Antikörper (ATA)	<p>Es ist relativ selten, dass Tests auf antitherapeutische Antikörper positiv ausfallen, sodass es schwierig ist, zu einer fundierten Schlussfolgerung über den Einfluss dieser Antikörper zu kommen.</p> <p><i>Routine-Produktinformation</i></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Ärzte werden auf die Möglichkeit einer Immunreaktion auf Trastuzumab Emtansin hingewiesen, und es wird eine Übersicht über die antitherapeutischen Antikörperreaktionen auf Trastuzumab Emtansin in klinischen Studien gegeben. Es wird festgestellt, dass die Anwesenheit von ATA anscheinend keinen Einfluss auf die PK, das Sicherheitsprofil und die Therapieeffektivität von Trastuzumab Emtansin hat.</p>	Keine Vorschläge.
Anwendung eines nicht validierten HER2-Tests	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Ärzte werden darauf hingewiesen, dass Patienten, die mit Kadcyła behandelt werden, einen HER2-positiven Tumorstatus – definiert als immunohistochemischer Score von 3+ oder eine mit einem validierten Test bestimmte ISH-Amplifikationsrate von $\geq 2,0$ – aufweisen sollten. Der Test sollte auf einem</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	medizinischen Gerät zur In-vitro-Diagnostik (IVD) mit CE-Kennzeichen durchgeführt werden. Wenn kein IVD-Gerät mit CE-Kennzeichen verfügbar ist, sollte der HER2-Status mit einem anderen validierten Test bestimmt werden.	
Bestätigung einer linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten, die schon früher Trastuzumab oder Pertuzumab erhalten haben	Während der ersten vier Jahre nach Marktzulassung in der EU werden halbjährliche PBRER/PSUR der Sicherheitsdatenanalyse von Fällen mit Patienten, die schon früher mit Trastuzumab und/oder Pertuzumab behandelt wurden, eingeschlossen.	Keine Vorschläge.

Für jedes Medikament gibt es eine "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" (Fachinformation), in der Ärzte, Apotheker und anderes medizinisches Fachpersonal über Einzelheiten bei der Anwendung des Medikaments sowie seine Risiken und Empfehlungen zur Vermeidung dieser Risiken informiert werden. Eine gekürzte Version dieses Textes wird in für medizinische Laien verständlicher Sprache als "Packungsbeilage" (Gebrauchsinformation) veröffentlicht. Die in diesen Dokumenten angeführten Maßnahmen werden als Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung bezeichnet.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Trastuzumab Emtansin stehen auf der EPAR-Seite von Trastuzumab Emtansin zur Verfügung.

Für dieses Arzneimittel gelten besondere Bedingungen und Einschränkungen für seine sichere und effektive Anwendung (zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung). Alle Einzelheiten zu diesen Bedingungen und die wichtigsten Schulungsmaterialien sind in Anhang II der Produktinformation aufgeführt, die auf der EPAR-Seite von Trastuzumab Emtansin veröffentlicht wird. Wie diese Bedingungen in den einzelnen Ländern umgesetzt werden, hängt von der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und den nationalen Behörden ab.

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 (Trastuzumab Emtansin) 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: <ul style="list-style-type: none">· eine Broschüre, die die Unterschiede zwischen Kadcyla und Herceptin beschreibt und die auf die Unterschiede in der Verpackung eingeht, damit das medizinische Fachpersonal Medikationsfehler durch eine Verwechslung von Kadcyla und Herceptin vermeiden kann, sowie· die Fachinformation.

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

Nicht zutreffend.

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.

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

Zur Bestimmung des HER2-Status stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung: [3;4]

- Immunhistochemische Bestimmung (IHC)
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
- Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH)
- Silber-in-situ-Hybridisierung (SISH)

Die immunhistochemische Bestimmung des HER2-Status sowie die Bestimmung mittels in-situ-Hybridisierungsverfahren (FISH/CISH/SISH) gelten als etablierte Verfahren und werden von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) als diagnostische Verfahren der Wahl empfohlen. [5] Beide Verfahren sind bezüglich ihrer Aussagekraft als gleichwertig zu beurteilen. [3] Allerdings liegen die Kosten für die Durchführung einer immunhistochemischen Analyse deutlich unter den Kosten für ein in-situ-Hybridisierungsverfahren.

Im Jahr 2012 führten Pathologen bei 97 - 99 % der Mammakarzinom-Diagnostiken eine Bestimmung des HER2-Status durch. Hierfür kam in 91 – 95 % der Fälle zunächst eine immunhistochemische Beurteilung und in 5 – 9 % der Fälle initial ein In-situ-Hybridisierungsverfahren zur Anwendung. Diese Zahlen gehen aus zwei Wellen einer quantitativen Marktforschung mit Pathologen hervor, die im Jahr 2012 durch die IFAK GmbH im Auftrag der Roche Pharma AG durchgeführt wurden. Weitere Informationen zur Methodik dieser Erhebung finden sich im Kapitel Informationsbeschaffung (3.4.5). [6]

„Bei der Bestimmung des HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen“ wie beispielsweise von der

Qualitätssicherungs-Initiative (QuIP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen durchgeführte Ringversuche. [3]

Rechtliche Rahmenbedingungen

Gemäß der aktuellen Rechtsprechung ist es Herstellern von Diagnostika und Therapeutika verboten, die Testung für ihre Produkte zu finanzieren. [7]

Unterstützung der qualitätsgesicherten Anwendung der diagnostischen Testung

Um eine qualitätsgesicherte Anwendung der diagnostischen Testung sicherzustellen, führt die Qualitätssicherungs-Initiative (QuIP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen seit dem Jahr 2000 regelmäßig Ringversuche zur diagnostischen Immunhistochemie und Molekularpathologie durch. [8] Die Organisation liegt bei den drei führenden pathologischen Zentren in Hannover, Kassel und Wiesbaden. [9]

Für die erfolgreiche Teilnahme, die zur richtigen Bestimmung von 90 % der untersuchten Gewebeproben führt, wird ein Zertifikat vergeben. [10] Zusätzlich beinhaltet der Ringversuch einen Trainingsteil. Dieser „beinhaltet vorwiegend Gewebeproben, die aufgrund einer grenzwertigen Rezeptor-Expression besonders hohe Anforderungen an die Sensitivität und Diskriminierungskraft des immunhistochemischen Detektionsverfahrens stellen“. [11]

Aufgrund der höheren Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung, wird der Einsatz von standardisierten Testkits empfohlen. Die Angaben des Herstellers sind bei der Anwendung strikt zu befolgen. [3]

Medikationsfehler

Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal
Ziel und Begründung
Das medizinische Fachpersonal muss das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern durch Verwechslung von Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) 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:
<ul style="list-style-type: none"> · eine Broschüre, die die Unterschiede zwischen Kadcyla und Herceptin beschreibt und die auf die Unterschiede in der Verpackung eingeht, damit das medizinische Fachpersonal Medikationsfehler durch eine Verwechslung von Kadcyla und Herceptin vermeiden kann, sowie · die Fachinformation.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung hinsichtlich Therapiedauer, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen, sowie besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung sind unter 3.4.1 gemäß der Fachinformation Kadcyla beschrieben.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4 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 SmPC und Risk Management Plan Version 3.1, sowie Fachinformation zu Trastuzumab Emtansin in der aktuellen Version dargestellt. [1;2]

Die Angaben zur Häufigkeit der HER2-Testung sowie zu den verwendeten Testverfahren stammen aus der Marktforschung „Biomarkerstudie mit Pathologen“, die zweimal jährlich von der IFAK GmbH im Auftrag der Roche Pharma AG durchgeführt wird. [6] Für die Angaben in Kapitel 3.4.4 wurden die beiden Befragungswellen des Jahres 2012 zugrunde gelegt. Im Rahmen dieser Erhebungen wurden jeweils 118 bzw. 133 Pathologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich mittels computergestützter Telefoninterviews (CATI) zu diagnostischen Verfahren in unterschiedlichen Indikationen befragt. Um zur Auswertung bezüglich der HER2-Testung beim Mammakarzinom herangezogen zu werden, mussten die befragten Ärzte zuvor angegeben haben, dass sie selbst Mammakarzinome Dossier zur Nutzenbewertung diagnostizieren. Zur Bestimmung der mittleren HER2-Testrate über alle Befragten wurden die jeweiligen Antworten gewichtet gemäß der Anzahl der diagnostizierten Mammakarzinome des jeweiligen Pathologen.

Tabelle 3-41: Biomarkerstudie mit Pathologen Welle 1 und Welle 2 2012: Regionale Verteilung der befragten Pathologen [6]

	Welle 1/2012		Welle 2/2012	
	Anzahl Pathologen	Anteil Pathologen (%)	Anzahl Pathologen	Anteil Pathologen (%)
Nord	27	23 %	46	35 %
Mitte	50	42 %	48	36 %
Süd	41	35 %	39	29 %
Gesamt	118	100,0 %	133	100,0 %

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4 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. SmPC Kadcyła[®] (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2013.
- (2) Roche. Trastuzumab Emtansin EU RMP Version 3.1. 2013.
- (3) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.
- (4) Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol 2012 May;25(5):637-50.
- (5) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Pathologie Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2004_Pathologie.pdf [Aufgerufen am 17.10.2013]. 2013.
- (6) IFAK GmbH. Biomarkerstudie mit Pathologen Welle 1/2012 und 2/2012. Stand 2012. 2012.
- (7) FSA. § 25 Abs. 1 FSA-Kodex Fachkreise - Übernahme von Kosten des Krankenhauses für Krebszellen-Mutationstest bei Patienten durch Unternehmen - Anreiz für die Beeinflussung von Therapieentscheidungen AZ.: 2010.1-284 (1. Instanz) [online] 2010. http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/nc/en/schiedsstelle/berichterstattung/fachkreise/?tx_berichterstattung_pi1%5Bsorting%5D=D&tx_berichterstattung_pi1%5Byear%5D=2010&tx_berichterstattung_pi1%5BshowUid%5D=17&tx_berichterstattung_pi1%5Bshow%5D=single [Aufgerufen am 31.10.2012]. 2010.
- (8) DGP. QuIP RINGVERSUCHE Qualitätssicherungs-Initiative in der Pathologie (QuiP) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen zur diagnostischen Immunhistochemie und Molekularpathologie [online] 2012. URL: <http://www.ringversuch.de/quip-ringversuche.html> [Aufgerufen am 01.10.2012]. 2012.
- (9) DGP. Panelmitglieder Ringversuche HER2/neu [online] 2012. URL: <http://www.dgp-berlin.de/index.php/menu-ringversuche/zusammensetzung-der-panels> [Aufgerufen am 01.10.2012]. 2012.
- (10) DGP. QuIP: FAQ Ringversuche [online] 2012. URL: <http://www.ringversuch.de/> [Aufgerufen am 01.10.2012]. 2012.

- (11) DGP. QuIP: Ringversuche Immunohistochemie und Molekularpathologie; Ringversuch "Mamma" [online] 2012. URL: http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/quip/2012-06-25_Infoschreiben_RV_Mamma_2012.pdf [Aufgerufen am 31.10.2012]. 2012.